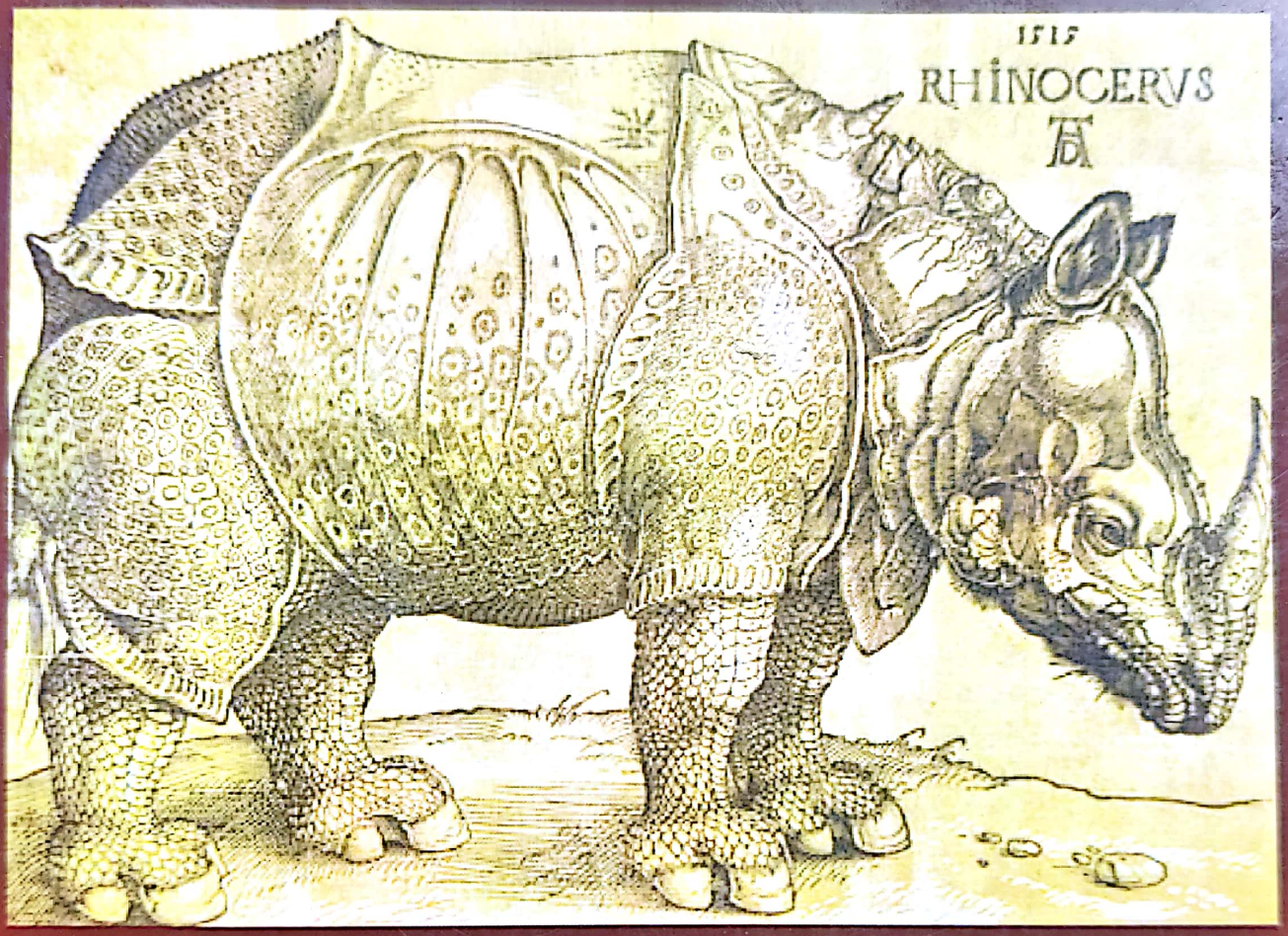
Mihai Radu DIACONESCU
Mihai GLOD
Smaranda DIACONESCU



PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A GLANDELOR PARATIROIDE

PERFORMANTICA

Scanned with OKEN Scanner

Editura PERFORMANTICA
Institutul Naţional de Inventică, Iaşi
performantica@inventica.org.ro
Iaşi, Campusul Universitar "Tudor Vladimirescu",
Corp T24, Etaj 1, PO Box 727
Tel/fax: 0232-214763

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României

DIACONESCU, MIHAI RADU
PATOLOGIA CHIRURGICALA A
GLANDELOR PARATIROIDE /
Mihai Radu DIACONESCU, Mihai GLOD, Smaranda DIACONESCU
– Iaşi: Performantica, 2009
ISBN 978-973-730-639-5

1. Mihai GLOD,
2. Smaranda DIACONESCU

Referent ştiinţific:
prof. dr. Romeo Călăraşu

Consilier editorial:
prof. dr. Traian D. Stănciulescu

Secretar de redacţie:
Octav Păuneţ

Coperta:
Carmen Anton

Coperta:
Albrecht Dürer „Rhinocerus", xilografie 1515

EDITURĂ ACREDITATĂ DE CNCSIS BUCUREŞTI, 1142/30.06.2003
Copyright © 2009
Toate drepturile asupra acestei ediţii sunt rezervate autorilor

Scanned with OKEN Scanner

MIHAI RADU DIACONESCU

MIHAI GLOD

SMARANDA DIACONESCU

PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A GLANDELOR PARATIROIDE

PERFORMANTICA

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Autori – Colaboratori:

Mihai Radu DIACONESCU,
profesor de chirurgie, doctor în ştiinţe medicale, medic primar chirurgie generală
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr T Popa" Iaşi

Mihai GLOD,
şef lucrări, doctor în ştiinţe medicale, medic primar chirurgie generală
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr T Popa" Iaşi

Smaranda DIACONESCU,
asistent universitar, doctor în ştiinţe medicale, medic primar pediatrie
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr T Popa" Iaşi

Mirela GRIGOROVICI,
medic primar anatomie patologică
Spitalul Universitar CF Iaşi

C U P R I N S

Cuvânt înainte /5
Profesor doctor docent Ion Juvara
Prefață la prima ediție /7
Prefață la ediția a doua /9

GENERALITĂȚI /13
Istoric /13

Elemente de embriologie, anatomie și histologie a glandelor paratiroiDE /19
Elemente de fiziologie. Paratiroida și metabolismul calciului/25
Hiperparatiroidismul /34

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR /37
Frecvență, epidemiologie. Etiopatogenie /37
Anatomie patologică /42
Clinică, simptomatologie /50
Sindromul osteoarticular /52
Manifestări renale / 55
Manifestări cardiovasculare /58
Manifestări digestive /59
Manifestări psihocognitive și neurologice /60
Manifestări diverse /61
Hiperparatiroidismul primar asimptomatic, hiperparatiroidismul normocalcemic /62
Hiperparatiroidismul ereditar (familial) /64
Diagnosticul paraclinic al hiperparatiroidismului primar /75
Explorarea umorală /75
Explorări radiologice și localizatoare ale hiperfuncției paratiroidiene /79
Diagnosticul hiperparatiroidismului primar. Forme clinice/97
Tratamentul hiperparatiroidismului primar /113
Tratamentul medical /114
Tratamentul chirurgical /116

Scanned with OKEN Scanner

Pregătirea preoperatorie / 118
Anestezia /120
Tehnica operatorie /122
Autotransplantarea paratiroidiană /129
Particularităţi ale tratamentului cancerului paratiroidian / 133
Extensia explorării iniţiale. Exereze associate /135
Tratamentul hiperparatiroidismului persistent sau recidivat /137
Abordul leziunilor mediastinale /142
Chirurgia paratiroidiană minim invazivă şi video-asistată /146
Complicaţiile paratiroidectomiei / 150
Hipoparatiroidismul postchirugical / 152
Rezultate / 159

HIPERPARATIROIDISMUL RENAL (SECUNDAR, TERŢIAR), BOALA METABOLICĂ OSOASĂ DIN INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ /171
Experienţa personală /184
SUMMARY / 191

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNT ÎNAINTE

Tradiţia educaţiei continue proprie şcolii medicale româneşti ca şi devotamentul dus deseori până la sacrificiu au perfecţionat activitatea medico-sanitară la noi în ţară în ultimele decenii în diagnosticarea şi tratarea cu succes a numeroase afecţiuni unele din păcate caracteristice unei lumi subdezvoltate căreia îi aparţinem şi de care încercăm să ne desprindem nu numai în plan medical.

Un număr tot mai restrâns de publicaţii la care am avut acces ne-au informat totuşi asupra ritmului alert al progresului ştiinţelor medicale.

Contactul direct cu medicina ţărilor avansate, caracteristic ultimilor ani, a adus pe lângă masiva cantitate de informaţii, şi posibilitatea folosirii practice a unor tehnologii de vârf, precum şi cunoaşterea sau descoperirea unei adevărate „patologii a civilizaţiei".

Între multiplele aspecte ale acestei patologii, datorate în special creşterii duratei medii de viaţă, metodelor de screening populaţional, ca şi perfecţionării continue a mijloacelor de investigaţie, bolile glandelor paratiroide, în principal hiperparatiroidismul primar, cunosc o creştere vertiginoasă atât a incidenţei cât şi în mod firesc a interesului pentru diagnostic şi tratament cât mai adecvat.

Din acest punct de vedere, monografia doctorului M.R.Diaconescu, distins specialist ieşean, cunoscut pentru mai vechi preocupări în domeniul chirurgiei endocrine, se înscrie ca o apariţie editorială optimistă pentru evoluţia medicinii din ţara noastră.

Tema tratată este de o reală actualitate, de la an la an apărând aspecte inedite privind atât creşterea numărului cazurilor şi formelor anatomo-clinice de boală cât şi descrierea unor aspecte patogenice legate de varietăţile secundare şi terţiare de hiperfuncţie paratiroidiană, în strânsă interdependenţă cu creşterea numărului centrelor în care se practică transplantul renal.

Toate acestea conduc la o avalanşă de publicaţii pe care autorul reuşeşte să le ordoneze într-o formă adaptată prezentului dar şi viitorului, necesară celor care sunt chemaţi să rezolve această patologie.

Fiind prima lucrare autohtonă dedicată acestui subiect, monografia este binevenită şi, spre meritul său, Dr M.R. Diaconescu a amintit experienţa românească redusă încă la puţine observaţii, prezentând pe larg seriile impresionante numeric ale unor autori străini care rezolvă cu succes această patologie.

Scanned with OKEN Scanner

Pe parcursul anilor am avut ocazia să urmăresc activitatea meritorie profesională şi ştiinţifică a doctorului M.R. Diaconescu. Domnia sa este unul dintre cei care asigură continuitatea şcolii chirurgicale cu veche tradiţie la Iaşi.

Apreciez efortul autorului şi salut apariţia acestui volum sperând că toţi cei care-l vor citi vor încerca acelaşi interes şi bucurie profesională. Îl îndemn să persevereze şi prin eforturile sale şi ale altor colegi să realizeze pe plan practic o asistenţă înalt specializată în domeniul afecţiunilor endocrine de interes chirurgical în centrele noastre medicale iar în plan teoretic să contribuie la redactarea unei literaturi româneşti asupra acestei patologii.

Recomand această monografie nu numai chirurgilor şi endocrinologilor ci şi tuturor medicilor, indiferent de specialitate.

Prof. Dr. Docent Ion Juvara
Membru onorific al Academiei de Ştiinţe Medicale
15 mai 1995

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ LA PRIMA EDIȚIE

Întâlnindu-ne frecvent în intervențiile efectuate pe glanda tirodă cu situații în care recunoașterea și conservarea micilor glande paratiroide adiacente pune de regulă probleme, observând în practică complicații legate de lezarea, ablația accidentală ori deliberată a acestora în cadrul aceleași chirurgii și, în sfârșit, având experiența unor cazuri de hiperfuncție sau tumori ale paratiroidei, am conturat ideea redactării acestui volum.

O bogată literatură apărută în ultimul deceniu semnalează creșterea incidenței și diversificarea sindroamelor hipercalcemice de origine paratiroidiană determinată fără îndoială atît de rafinarea dozărilor hormonale și a metodelor de screening populațional cât și de creșterea duratei medii de viață, numeroase cazuri de hiperparatiroidism primar fiind semnalate la vârstnici.

Aspectul clinic al hiperparatiroidismului primar – afecțiune care domină patologia paratiroidei – a devenit proteiform, menționându-se tot mai numeroase forme asimptomatice, atipice sau asocieri patologice diferite de descrierile clasice din deceniile trei și patru.

Cunoașterea mai precisă a acestor afecțiuni, în care metodele de diagnostic se află într-o fascinantă modernizare, explorările neinvazive luând locul arteriografiei și dozărilor hormonale venoase etajate, a condus la un paradox medical: diagnosticare precoce care face însă estimarea lezională și tratamentul din ce în ce mai dificile.

Tratamentul hiperfuncțiilor și tumorilor paratiroidiene este esențialmente chirurgical presupunând operatori ultraspecializați care, pe lângă o pregătire și experiență continuu perfectibilă în acest domeniu, sunt preocupați de problemele de diagnostic și indicație terapeutică, de dificila confruntare cu leziunea propriu-zisă care solicită atât acurateţe și minuțiozitate deosebită în gesturi cât și o decizie atentă și individualizată a întinderii actului chirurgical. Astfel, dacă excizia adecvată readuce peste 90% dintre bolnavi în starea de echilibru endocrin, o rezecție extinsă îi plasează în categoria patologiei hipofuncționale necesitând o permanentă supraveghere și tratament substitutiv în timp ce un act chirurgical incomplet sau ineficient este cauza persistenței sau recidivelor bolii, impunând deseori reintervenția.

Toate aceste probleme apar în situația unor glande de dimensiuni minuscule cu fragilitate deosebită, vascularizație precară și numeroase variații de topografie și număr.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltându-şi propria experienţă şi eficacitate operatorie, chirurgul care abordează patologia paratiroidei trebuie să-şi asigure o largă colaborare interdisciplinară cu alţi specialişti: endocrinologi, internişti, urologi, anatomopatologi, anestezişti-reanimatori, radiologi, imunologi sau profilaţi pe medicină nucleară.

În ţara noastră, publicaţiile în domeniul patologiei glandei paratiroide sunt sporadice şi reduse ca număr prezentându-se fie ca observaţii clinice ori serii reduse de cazuri fie sub forma unor capitole din tratatele de endocrinologie sau cel din volumul „Chirurgia tiroidei şi paratiroidelor" de sub redacţia prof. C. Caloghera (1974).

Demersul nostru, chiar dacă aparţine unui chirurg cu interes constant în diagnosticul şi tratamentul bolilor endocrine, poate apărea plin de orgoliu dar în afara modestei experienţe personale, am apelat la cazuistica din Clinicile I-a şi a IV-a Chirurgie Iaşi, generos oferită de prof dr docent C. Lazăr, prof dr V.Strat, prof dr L. Vexler, cărora le mulţumim pe această cale.

De asemenea, suntem recunoscători colectivului Clinicii Endocrinologice a U.M.F. Iaşi (prof dr E. Zbranca, dr Violeta Tiron, dr Voichiţa Mogoş şi dr Corina Găleşanu) pentru cazurile îndrumate nouă pentru rezolvare chirurgicală, ca şi colegilor de clinică, dr Mirela Palade – anestezist-reanimator şi, respectiv dr Cornelia Cotrutz – anatomopatolog, pentru competenta colaborare.

Toată gratitudinea prof dr EH Farthmann (Freiburg) şi dr DEF Tweedle (Manchester) pentru ajutorul acordat în documentare şi mai ales pentru posibilităţile oferite de a parcurge o blibliografie recentă.

Mulţumiri deosebite colegului şi prietenului dr Virgil Răzeşu, medic primar chirurg (Piatra Neamţ) pentru sprijinul logistic acordat tipăririi volumului.

În final un cuvânt de mulţumire colegului dr Mihai Glod pentru aportul tehnic şi ing. Cristina Bucholtzer pentru talentul şi răbdarea dovedite în ilustrarea acestei lucrări.

Oferim cititorului interesat acest volum cu speranţa că toate completările şi criticile care ne vor fi aduse vor ajuta la îmbogăţirea experienţei în domeniul patologiei şi cel al chirurgiei glandelor paratiroide.

Prof. Dr. Mihai Radu Diaconescu
aprilie-mai 1995

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ LA EDIȚIA A DOUA

Demersul intreprins în urmă cu un deceniu și jumătate de a prezenta publicului medical din România o patologie mai rar întâlnită și tratată în țara noastră – cea a glandelor paratiroide – a fost bine receptat în epocă atât prin caracterul inedit cât și mai ales interesul interdisciplinar al subiectului pentru endocrinologi și chirurgi dar și pentru medici de alte specialități. Am considerat totuși necesară revizuirea critică în timp a acestei teme stimulați de mai multe considerente.

Firește primul dintre acestea este constituit de evoluția semnificativă a cunostințelor teoretice fundamentale privind suferințele acestor glande începând cu descifrarea mecanismelor genetice și moleculare ale unui evantai tot mai larg de sindroame de hiperfuncție paratiroidiană. Se adaugă rafinarea explorărilor bioumorale și imagistice și diagnosticarea unui număr tot mai ridicat de cazuri cu creșterea prevalenței și incidenței hiperparatiroidismului primar devenit ca frecvență a treia afecțiune endocrină după diabet și bolile glandei tiroide.

În plus se constată creșterea pe plan mondial a numărului de bolnavi dializați, estimarea globală a acestora – fără îndoială eluzivă datorită lipsei de uniformitate a registrelor naționale – totalizând circa un milion și jumătate de persoane care, teoretic, prezintă aproape în totalitate hiperparatiroidism renal.

Sporul incidenței observațiilor de hiperfuncție paratiroidiană este marcat de predominanța în țările dezvoltate a varietăților oligo și asimptomatice, majoritatea depistate prin acțiuni de screening populațional contrastând cu numărul încă ridicat de cazuri "istorice", complicate, întâlnit în zonele geografice paupere (hiperparatiroidismul "indian") sau cu o asistență medicală de tranziție ca România.

Ponderea ridicată a cazurilor de hiperparatiroidism primar cu simptomatologie redusă și chiar absentă și progresie clinică îndoelnică deși imprevizibilă – unele staționare după 10 -15 ani de urmărire altele evoluând complicativ – a condus la revizuirea dogmei practicării sistematice a tratamentului operator în toate cazurile de adenom paratiroidian, numeroase diagnosticate incidental, în favoarea unei supravegheri clinice și biologice active pentru o perioadă nedeterminată de timp.

În același timp rămâne acceptat fără rezerve statutul special al hiperparatiroidismului primar, mai ales în observațiile cauzate de un

Scanned with OKEN Scanner

adenom, de a avea ca unic şi entuziasmant de eficace tratament doar chirurgia.

Acest ultim fapt a avut drept consecinţă străduinţele pentru perfecţionarea continuă a actului operator către tehnici tot mai precise determinate de un diagnostic localizator cât mai exact care permit executarea unor intervenţii "concise" (ţintite, focusate) prin chirurgia minim invazivă, endoscopică sau videoasistată, preferată în prezent de tot mai mulţi specialişti şi pacienţi.

Tuturor acestor progrese cărora le-am fost contemporani li s-a adăugat creşterea numerică semnificativă a experienţei personale în chirurgia acestor suferinţe însumând în ultimele două decenii câteva zeci de cazuri de hiperfuncţie paratiroidiană, pentru care am practicat primele paratiroidectomii pentru hiperparatiroidism secundar/terţiar şi am iniţiat chirurgia minim invazivă în acest teritoriu. Cazuistica proprie ne-a oferit şi şansa de a intâlni şi rezolva observaţii inedite de cancer paratiroidian, paratiromatoză, ectopii glandulare sau recidive postchirurgicale.

Astfel comparativ cu entuziasmul naiv al primei ediţii derivat din primele puţine confruntări cu astfel de cazuri, reluăm discuţia asupra chirurgiei glandelor paratiroide înarmaţi în afara accesului neingrădit la surse documentare şi de intâlnirea unor specialişti de vârf in domeniu – Ch Proye, M Gagner, P Miccoli, J Marescaux şi alţii cu ocazia unor manifestări stiinţifice sau chiar în serviciile pe care aceştia le conduc dar mai ales cu certitudinile acumulate în toţi aceşti ani prin rezolvarea cu succes a unui număr crescând de bolnavi.

Finalmente, în pofida modernizării şi preciziei examinărilor localizatoare, conceptul terapeutic propriu conservă convingerea asupra priorităţii unor solide cunostinţe embriologice şi mai ales pregătiri anatomice pentru cei care abordează un teritoriu care – cu excepţia structurilor aparatului urogenital – găzduieşte elemente ale tuturor celorlalte sisteme şi aparate din organismul uman.

Rămânem partizanii analizei clinice a fiecărui caz în parte atât pentru certificarea diagnostică în observaţiile cu simptomatologie "subtilă" cât şi pentru descifrarea şi ierarhizarea manifestărilor multiple şi derutante din cazurile "floride" de la care pornim în stabilirea formulării indicaţiei tratamentului operator.

Paratiroidectomia este o intervenţie cu caracter de exereză reducţională a unui ţesut glandular hiperactiv relativ uşor de efectuat în cazul neoformaţiunilor adenomatoase pentru care rămâne "standardul de aur". Atitudini individualizate trebuie însă gândite şi practicate în leziunile difuze multiglandulare în care egală importanţă au atât volumul tisular rezecat, cât şi cel conservat sau eventual autotransplantat (cel mai adesea de calitate funcţională îndoelnică). Operatorul acţionează fie sub spectrul

Scanned with OKEN Scanner

unei recidive a bolii fie sub cel – la fel de grav - al unui invalidant hipoparatiroidism definitiv.

Probleme deosebite de diagnostic, indicaţie şi modalităţi de rezolvare chirurgicală ridică ectopiile glandulare recidivele postoperatorii ca şi rarele observaţii de NEM sau cancer paratiroidian.

Tratamentul hiperparatiroidismului este paradigmatic pentru conflictul permanent dintre cunoaştere şi practică. În medicină cunoaşterea reprezintă starea curentă a cercetării – temporară şi incompletă. Practica medicală obligă însă la luarea unor decizii într-un anumit caz şi moment fiind obligată să aplice cunoştinţele momentului respectiv ca definitive ceea ce nu este adevărat.

În epoca medicinii bazate pe dovezi şi în aşteptarea descoperirii unor preparate sau metode miraculoase dar fără îndoială posibile care să realizeze o paratiroidectomie "genetică", chirurgia rămâne "standardul de aur" pentru tratamentul majorităţii observaţiilor de hiperparatiroidism. Actul operator presupune însă o abordare holistică şi tot odată – credem noi – de pe poziţiile medicinii bazate în afara dovezilorpe pe conştiinţă şi cunoaştere.

Am încercat aşadar să scriem un material actualizat, concis şi simplu structurat care să vină în întâmpinarea interesului profesional, ştiinţific şi exigenţelor intelectuale ale eventualilor nostri cititori (şi critici) pentru a redesena acest capitol de patologie armonizând evoluţiile pe plan profesional cu posibilitaţile tehnice aflate la îndemâna chirurgilor români.

Mulţumesc colaboratorilor care au susţinut apariţia acestui volum.

Toată preţuirea mea pentru competenţa şi devotamentul echipei care a contribuit la pionieratul şi succesele acestei chirurgii : dl prof dr Ioan Costea, dl dr Mihai Glod – ambii medici primari chirurgi şi d-nele dr Mirela Palade – medic primar anestezie reanimare şi dr Mirela Grigorovici – medic primar anatomie patologică.

De asemenea exprim toată gratitudinea membrilor echipei editurii Performantica (dra Carmen Anton şi dl Octav Păuneţ) pentru sprijinul tehnic şi participarea efectivă la apariţia lucrării şi dlui Marius Atanasiu pentru talentul dedicat ilustrării acesteia.

Dr. Mihai Radu Diaconescu
profesor de chirurgie
14 noiembrie 2009

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

GENERALITĂȚI

ISTORIC

5100 – 4800	î.e.n. Vechimea stabilită cu radiocarbon a scheletului unei femei de 25-30 ani descoperit de **Zenk** şi colab (2005) într-un cimitir neolitic din Viesenhauser Hof (Germania) care prezenta leziuni vertebrale, eroziuni ale humerusului şi osteopenie granulară a craniului caracteristice pentru hiperparatiroidism[1].
36 î.e.n. – 140	e.n. Datarea unui alt schelet al unei femei de cca 50 ani descoperit în oaza Dakhlen (Egipt) de **Cook** şi colab (1998) de asemenea cu leziuni craniene şi ale vertebrelor lombare tipice pentru hiperparatiroidism documentate prin studii histomorfometrice.
1000	Schelet exhumat de arheologi în Lewinston-Illinois cu modificări morfologice şi radiologice de osteitis fibrosa cystica (**Denninger**-1931)[2]
400 – 1100	O mumie indiană aparţinând acestei perioade, descoperită de **Blackman** şi colab (1991) în Anzii Cordilieri prezintă numeroase modificări lezionale ale oaselor şi părţilor moi specifice hiperparatiroidismului renal.
1776	**Dickson** publică în Medical Observer and Enquire o observaţie demonstrativă de osteomalacie la un bărbat de 53 ani.[3]
1839	Anatomopatologul **JFH Albers** menţionează glandele paratiroide într-un atlas de anatomie publicat la Bonn.[4]
1850	sir **Robert Owen** descrie paratiroidele la disecţia unui rinocer indian, deţinut de Societatea Zoologică din Londra. Ele au fost denumite „glandele lui Owen".
1855	**Remak** şi **Virchow** par să fi identificat existenţa glandelor paratiroide la om.

1879 **Wölfer** descrie tabloul clinic al tetaniei postoperatorii la un bolnav căruia Bilroth îi practicase o tiroidectomie totală

1880 **Sandström** – student în medicină la Universitatea din Uppsala - este creditat cu menţiunea princeps a acestor glande la animale şi om sugerând şi denumirea de „glandulae parathyroidae”.[5]

1892 **Von Recklinghausen** (fig. 1) descrie osteitis fibrosa cystica, afecţiune care ii va purta numele numeroşi ani.

Gley "redescoperă" paratiroidele şi stabileşte experimental că tetania consecutivă tiroidectomiei se datorează extirpării acestor glande.

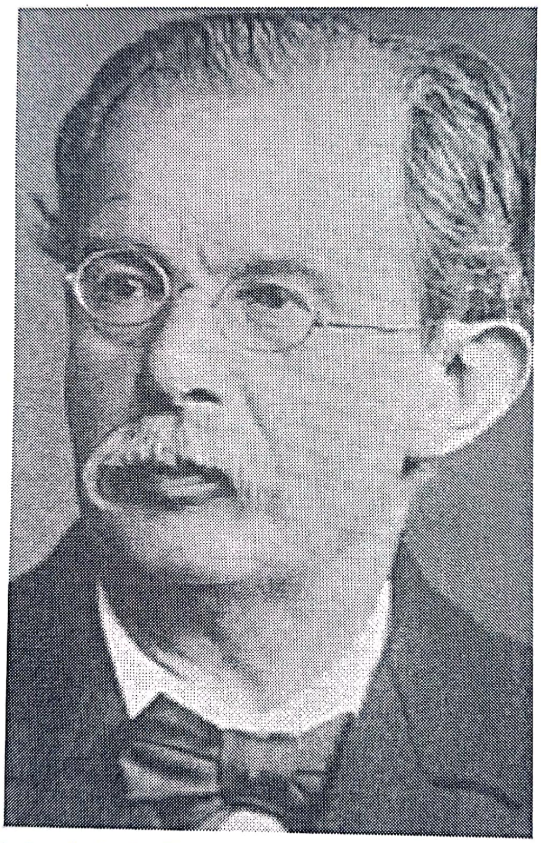


Fig. 1. Friedrich Daniel Von Recklinghausen.

1892 **Von Eiselsberg** realizează primul transplant experimental al glandelor paratiroide.

1903 **Askanazy** descrie o tumoră paratiroidiană voluminoasă la necropsia unui bolnav prezentând osteopatia descrisă de Recklinghausen.

1904 **de Quervain** descrie un prim caz de cancer paratiroidian nefuncţional.

Scanned with OKEN Scanner

1905 **MacCallum** observă mărirea de volum a paratiroidelor la bolnavi decedaţi prin uremie.
Goris excizează trei chisturi ale glandelor paratiroide.

1906 **MacCallum** şi **Voegtlin** demonstrează că hipocalcemia şi tetania consecutivă paratiroidectomiei pot fi controlate prin administrarea de calciu sau extracte glandulare.

1906 **Erdheim** descrie hiperplazia paratiroidiană în osteomalacie

1909 sir **J Bland Sutton** extirpă un chist paratiroidian iar „înainte de 1917" practică o paratiroidectomie pentru o tumoră a glandei.

Fig. 2. Felix Mandl.

1914 **Erdheim** stabileşte relaţia dintre patologia paratiroidiană şi anomaliile osoase.

1915 **Schlagenhaufer** observă hipertrofia doar a unei paratiroide în osteitis fibrosa cystica.

1925 **F Mandl** (fig. 2) inaugurează etapa chirurgicală în această patologie extirpând cu succes o tumoră paratiroidiană unui conductor de tramvai numit Albert Gahne. Peste 6 ani tumora şi suferinţele vor recidiva ridicând în timp

Scanned with OKEN Scanner

suspiciunea fie a unei a doua leziuni (neidentificată la necropsie) fie a unui cancer inițial. [6]

Collip și independent de acesta **Hanson** izolează parathormonul.

1926 – 1932 Diagnosticat de **Dubois, Aub** și **Albright**, căpitanul Charles Martell va fi primul pacient operat în SUA de **Richardson, Patterson, Cope** și **Churchill**, chirurgi care au efectuat șapte explorări succesive până la descoperirea unui adenom mediastinal.

1931 **Henry** și **Turnbull** descriu tumorile osoase (brune) din hiperparatiroidism pe care le denumesc osteoclastoame.

1933 **Sainton** în Franța și respectiv **Rankin** în SUA publică primele observații de adenom paratiroidian „malignizat".

1934 **Albright** descrie hiperplazia paratiroidiană cu celule principale ca și modificările paratiroidiene la bolnavi uremici, condiție pe care o va defini ulterior ca hiperparatiroidism secundar.

1937 – 1938 **Gilmour** comunică studiile clasice asupra embriologiei și anatomiei glandelor paratiroide.

1956 **Davies** descrie hiperparatiroidismul terțiar.

1959 **Aurbach** izolează forma „intactă" a PTH.

1962 **Copp** descoperă tirocalcitonina.

1968 **Reiss** și **Canterbury** identifică și reușesc imunodozarea anticorpului anti PTH.

Alveryd, bazat pe cercetările experimentale ale lui **Halsted**, efectuează primele autografe paratiroidiene la om.

1975 – 1976 **Wells** publică primele autotransplante glandulare la bolnavi cu hiperplazie paratiroidiană

1981 **Ferlin** introduce scintigrafia prin subtracție cu thaliu (^{201}Tl) – technețiu (^{99m}Tc) pentru localizarea adenoamelor tiroidiene.

1982 **Tibblin** recomandă explorarea unilaterală în adenoamele paratiroidiene punând bazele chirurgiei „concise" în hiperparatiroidism .

Scanned with OKEN Scanner

1988	**Nussbaum** foloseşte măsurarea imunoradiometrică „two site"a iPTH.
1989	**Coackley** evidenţiază aviditatea ţesutului paratiroidian pentru ^{99m}Tc sestamibi 2-metoxi-isobutil izonitril, preparat utilizat în investigarea imagistică a cordului.
1991	**Irvin** reuseşte dozarea intraoperatorie rapidă a iPTH.
1992	**Neumann** realizează scintigrafia paratiroidiană cu emulsie de fotoni – SPECT.
	Taillefer propune o scintigrafie „dual㔠a paratiroidelor combinând thaliul fie cu tehneţiu fie cu ^{123}iod.
1994	**Irvin** introduce dozarea PTH prin imunoluminescenţă cu anticorpi.
	Prinz raportează exereza toracoscopică a unor adenoame paratiroidiene.
1995	**Martinez** introduce paratiroidectomia radioghidată.
1996	**Gagner** realizează prima paratiroidectomie endoscopică.
1997	**Norman** efectuează paratiroidectomia minim invazivă pe baza „cartografierii" nucleare intraoperatorii iar **Miccoli** practică prima paratiroidectomie minim invazivă video-asistată.
2001	**Glisser** utilizează radioghidarea intraoperatorie cu ^{99}Tc Sestamibi.
2009	Website-ul dr **J Norman** (www.parathyroid.com) semnalează depăşirea cifrei de 9000 exereze paratiroidiene.

Bibliografie selectivă

1. **Zenk AR, Panzer S, Fesk M** et al: Evidence for a 7000-year-old case of primary hyperparathyroidism . JAMA 2005, 293: 40-2.
2. **Denninger HS**: Ostetis fibrosa in a skeleton of a prehistoric American Indian. Arch Path 1931, 11: 939-47.
3. **Buchanan WW, Kraag GR, Palmer D** et al: The first recorded case of ostetis fibrosa cystica. Can Med Assoc 1981, 124: 812-5.
4. **Albers JFH**: Erlanterungen zum Atlasse der Pathologie und Anatomie S296, Tag XXIV, Fig.2 citat de Michie W, Stowers JM, Frazer JC: Thyroidectomy and the parathyroids . Brit J Surg 1965, 52:503-1.
5. **Sandström IV.** On a new gland in man and several mammals. English translation of "Glandulae Parathyroideae" (Siepel CM). Bull Inst Hist Med 1938, 6:179-222

Scanned with OKEN Scanner

6. **Mandl F**: Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Estirpation eines Epitelkörperchen – tumors. Wien Klin Wochenschr 1925, 38: 1343-4.
7. **Cope O**: The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital, N Engl J Med 1966, 274: 1176-80
8. **Coffey RJ**: Historical Highlights of Hyperparathyroidism, Am Surg 1972, 649-52
9. **Rowlands BC**: Hyperparathyroidism : an early historical survey. Ann R Coll Surg Engl, 1972, 51: 81-90,
10. **Taylor S**: Hyperparathyroidism: retrospect and prospect, Ann R Coll Surg Engl 1976, 58:265 .
11. **Welbourn R**: The history of hyperparathyroidism . New York, Praeger 1990: 218-36.
12. **Thompson NW**: The history of hyperparathyroidism. Acta Chir Scand, 1990, 156:5-21.
13. **Richardson EP, Aub JC, Bauer W**: Parathyroidectomy in osteomalacia .Ann Surg 1929, 90: 730 -41.
14. **Enkoian GA**: History of parathyroid glands. Am J Kidney Dis 1995, 5:801-7.
15. **Organ CH**: The history of parathyroid surgery 1850-1996. The Excelsior Surgical Society 1988 Ed Churchill lectures. J Am Coll Surg 2000, 191:284-99.
16. **Bonnichon Ph, Charbit L, Proye C**: Histoire de la chirurgie des glandes parathyroïdes. Hist Sci Med 2006, 40: 151-63.

Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE, ANATOMIE ŞI HISTOLOGIE A GLANDELOR PARATIROIDE

EMBRIOLOGIE

Abordarea chirurgicală a glandelor paratiroide obligă la o bună cunoaştere a datelor de embriologie şi în special a relaţiilor cu tiroida şi timusul.

Paratiroidele apar târziu în filogeneză, prima specie la care sunt descrise fiind amfibiile.[1,2]

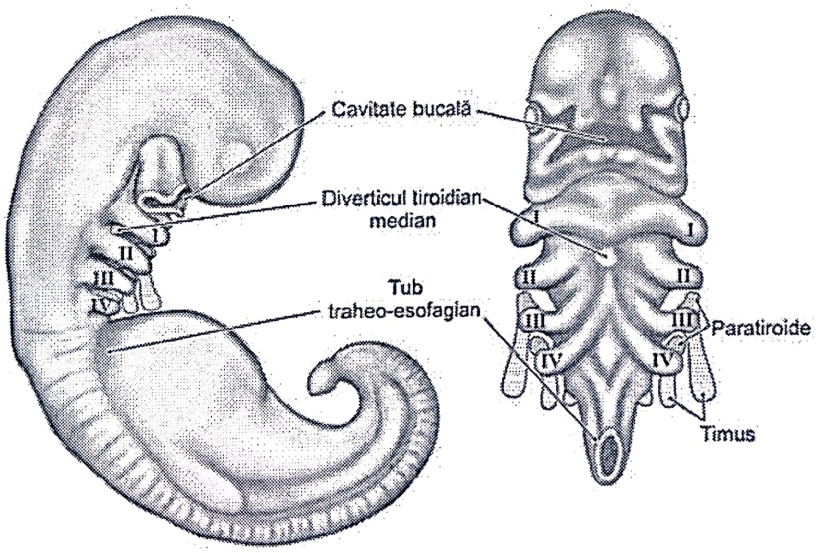


Fig.3. Embriologia glandelor paratiroide

În ontogeneză paratiroidele superioare se dezvoltă din cea de a patra pungă branhială împreună cu mugurii tiroidieni. Ele coboară foarte puţin cu tiroida în cursul vieţii embrionare putându-se opri la nivelul osului hioid dar frecvent rămân în stricta vecinătate a porţiunii superioare a lobilor tiroidieni. Uneori paratiroidele superioare sunt situate subcapsular sau în plin parenchim tiroidian. Datorită acestei migraţii reduse, poziţia paratiroidelor superioare la adult este relativ constantă.[1,2,3]

Scanned with OKEN Scanner

Paratiroidele inferioare provin din cea de a treia pungă branhială împreună cu timusul. Deflectarea gâtului şi coborîrea inimii şi a marilor vase antrenează şi cea de a treia pungă branhială care descinde sub punga a patra. (fig.3)

Această migrare embriologică explică şi situaţia „grupată" a celor două perechi de paratiroide întâlnită în majoritatea situaţiilor dar şi faptul că glandele inferioare pot avea o largă distribuţie, fiind găsite fie în poziţie înaltă, deasupra polului tiroidian superior fie într-o poziţie joasă, legată de topografia timusului, în mediastinul anterior sau chiar în cel posterior.[1,2,3,5]

Tradiţional se consideră că paratiroidele au o proveniență endodermică deşi s-a avansat şi posibilitatea unei origini mixte endo şi ectodermice. Alte cercetări susţin o origine ectodermică cel puţin pentru elementele stromale şi mai ales prin caracterele morfologice şi prezenţa markerilor neuroendocrini. De asemenea s-a afirmat că paratiroidele conţin elemente ale crestei neurale.[3,6]

ANATOMIA NORMALĂ A GLANDELOR PARATIROIDE

Studiile clasice asupra anatomiei paratiroidelor aparţin lui Gilmour, autor care în 1937 şi 1938 cercetează aceste glande la 627 şi, respectiv, 428 autopsii.[4]

În 1976 Wang şi în 1984 Äkerström publică documentate şi moderne lucrări asupra anatomiei glandelor paratiroide, subliniind faptul că operatorul trebuie să fie capabil să ştie unde să caute şi să recunoască aceste glande şi mai ales să deosebească o paratiroidă normală de una patologică.[5,6]

Din punct de vedere al numărului Gilmour stabileşte că 79,5-87% dintre subiecţi posedă 4 glande, 6,3-12% au 2-3 glande iar la 0,6-14% există paratiroide supranumerare. Gilmour citează două observaţii ale lui Erdheim întâlnite la copii cu câte 8 şi respectiv 12 glande iar Rosoff menţionează cazul unui adult cu 8 paratiroide. Majoritatea glandelor supranumerare se găsesc în porţiunea superioară a unui relicvat timic.

Este posibil ca la indivizii cu mai puţine glande, una din acestea să nu fie recunoscută, să fie în poziţie ectopică sau ca apropierea intimă a două paratiroide să simuleze existenţa uneia singure (glande "siameze", kissing glands).

Scanned with OKEN Scanner

Glandele supranumerare ca şi cele ectopice sunt cel mai adesea la originea eşecurilor, recidivelor şi reintervenţiilor din chirurgia paratiroidiană.

Din punct de vedere topografic, după acelaşi autor, paratiroidele superioare sunt situate în 75-77% din cazuri pe faţa posterioară a joncţiunii cricotiroidiene iar restul de 23-25% înapoia polului superior al tiroidei, găzduite fie într-un şanţ tiroidian fie pe lobul glandular mai proeminent.

În raport cu artera tiroidiană superioară paratiroidele superioare sunt situate de regulă deasupra, mai rar posterior sau între vas şi tiroidă.

În puţine cazuri (1%) paratiroidele superioare pot fi găsite în poziţie ectopică, putând migra cu lobul tiroidian în poziţie retrofaringiană sau retrolaringiană. În sfârşit o paratiroidă superioară tumorală de la nivelul joncţiunii cricotiroidiene poate în mod rarisim coborî către mediastinul postero-superior.

Paratiroidele inferioare au o distribuţie variabilă deşi 42-50% sunt situate pe faţa posterioară a polului inferior tiroidian ori până la 5 mm lateral sau sub acesta.

Un număr redus din paratiroidele inferioare pot să nu coboare în decursul dezvoltării, rămânând în porţiunea superioară gâtului (aşa-zisul "paratimus") sau dimpotrivă pot coborî exagerat în ligamentul tirotimic (40%) sau chiar net mediastinal (2-4%) fiind inaccesibile abordului cervical.[5,6,7]

Mişcările faringelui şi laringelui cu deglutiţia, presiunea negativă intratoracică şi gravitaţia contribuie la deplasarea unei glande anormal mărite în mediastin. Un pedicul vascular „santinelă", apărut într-o localizare neobişnuită la nivelul gâtului, poate fi „cheia" care conduce către un adenom cu sediu mediastinal.

În cel de al doilea studiu al său, Gilmour (1938) găseşte paratiroide incluse în capsula tiroidiană sau sub aceasta iar în două observaţii descoperă paratiroida complet inclusă în parenchimul tiroidian, situaţie menţionată operator şi de către Lahey (1935) şi Grimley(1977) (*pe care am întâlnit-o şi noi într-o observaţie*) topografie generatoare de eşecuri şi reintervenţii.[4,8,9]

Se mai descriu localizări excepţionale în teaca arterei carotide între aceasta şi vena jugulară internă, în afara venei sau în teaca nervului vag, pe

Scanned with OKEN Scanner

suprafaţa pleurei, lângă hilul pulmonar, sub arcul aortic, adiacente arterei pulmonare, deasupra venei nenumite sau juxtapericardic.[6,7]

Rememorând datele embriologice şi topografice se poate aprecia larga distribuţie a glandelor paratiroide de la unghiul mandibulei până în mediastin. Se apreciază totuşi că 96-98% din glande au o localizare cervicală şi o dispoziţie simetrică în ¾ din cazuri, fapt care facilitează reperarea lor.

Din punct de vedere volumetric paratiroidele superioare sunt ceva mai mari decât cele inferioare. Greutatea medie a unei glande este de 30-50 mg, cele patru paratiroide cântărind împreună 120-140 mg. Numeroşi chirurgi consideră patologică orice paratiroidă depăşind 65 mg. În ceea ce priveşte dimensiunile, acestea variază între 3x2x0,5 şi 7x4x1 mm.

Forma paratiroidelor este foarte diferită, putând fiind ovală, sferică, alungită sau semănând cu o picătură, un bob de fasole sau o frunză.

Glanda prezintă o capsulă netedă cu 1-2 vene minuscule sau cu o fină reţea venoasă subcapsulară (elemente absente în lobulii grăsoşi sau în ganglioni).

Culoarea paratiroidelor variază putând fi galbenă, portocalie sau chiar roşu brună, în funcţie de conţinutul în grăsimi, vascularizaţie, caracterul şi vechimea leziunii (adenom, hiperplazie, cancer) şi condiţia generală a subiectului.

Moale şi depresibilă, paratiroida poate fi astfel deosebită de nodulii tiroidieni sau ganglioni fermi şi mai elastici în consistenţă.

Pe secţiune paratiroidele au acelaşi aspect ca pe suprafaţă şi sângerează "vioi" ceea ce nu se întâmplă în cazul ganglionilor.

Vascularizaţia paratiroidelor este asigurată de arterele tiroidiene inferioare. În doar 12% din cazuri, perechea superioară este irigată de artera tiroidiană superioară sau de arcada anastomotică posterioară dintre cele două vase.

Glanda este abordată la nivelul hilului de către o unică arteriolă care se va ramifica în parenchim. Un adenom al paratiroidei inferioare dezvoltat iniţial în mediastin poate fi nutrit de artera mamară internă, vasele timice şi, excepţional, direct din aortă.

Circulaţia de întoarcere, paralelă cu cea arterială, este reprezentată de mici venule tributare venelor tiroidiene medii şi inferioare.[3,6-8]

Scanned with OKEN Scanner

Lucrările lui Nakachi (1972) au demonstrat absența vaselor limfatice în parenchimul paratiroidian, acestea existând doar în capsula glandulară şi drenând în ganglionii recurenţiali.[10]

Inervaţia paratiroidiană este alcătuită din fibre simpatice paraganglionare provenind din ganglionii cervicali superiori iar fibrele vagale ajung din nucleul motor dorsal la ganglionii colinergici intraglandulari. In glandă sunt prezenţi receptori α şi β colinergici. Activitatea neuronală simpatică dirijează eliberarea „pulsatilă" sincronă a PTH de către paratiroide.

HISTOLOGIE

Paratiroidele au o structură endocrină caracteristică, realizată din mici travee celulare formate din aşa-numitele celule principale – elemente funcţionale ale glandei – în contact strâns cu numeroase vase capilare. Stroma conţine colagen pur abundent şi ţesut adipos. Se mai descriu ocazional şi celule oxifile cu activitate funcţională îndoielnică. (fig. 4)

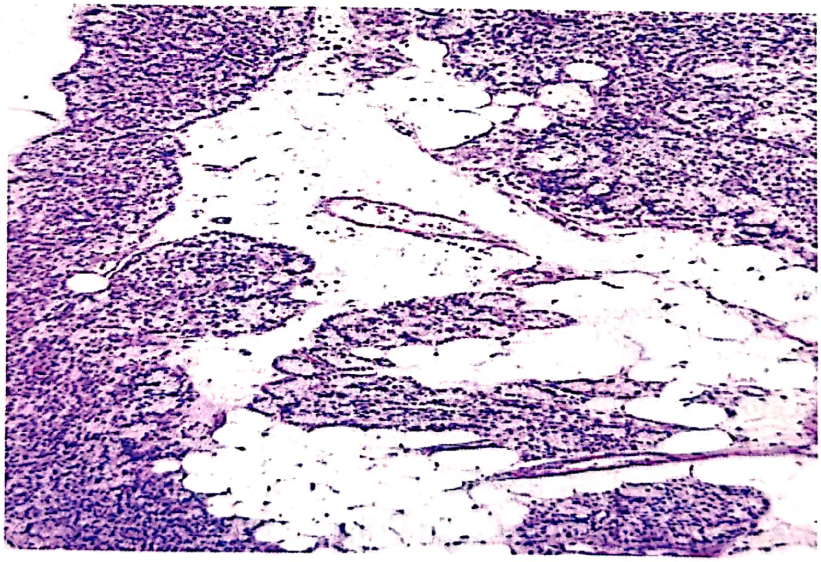


Fig. 4. Histologie paratiroidiană normală (HE x 20).

Celulele principale sunt mici - circa 6-8 μ diametru – poligonale, nu au limite precise, citoplasma este redusă, fin vacuolară, uşor acidofilă şi palidă prin acumulare de glicogen. Mitocondriile şi complexul Golgi sunt puţin dezvoltate iar nucleul este rotund, mic şi situat central. Conţin granule argirofile secretorii de lipofuscină şi lipide.

Scanned with OKEN Scanner

În hiperparatiroidismul primar atât nivelul celulelor grase cât şi cel al particulelor adipoase din celulele principale se reduce în glandele afectate.

Prin studii ultrastructurale s-a demonstrat activitatea ciclică a celulelor principale din care în mod normal 70-80% sunt în faza de repaus - direct proporţională ca durată cu nivelul calciului seric - restul efectuând hormonosinteza, faza activă, indiferent de calcemie.

Celulele oxifile, inconstante, apar în jurul vârstei de 7 ani, sunt rotunde sau poligonale, ceva mai mari – circa 12 μ diametru - cu citoplasmă net acidofilă bogată în enzime mitocondriale. Nucleul este mic, heterocromatic. Proporţia acestor celule creşte odată cu vârsta.

Celulele clare (apoase) sunt puţin mai mari -12-18 μ diametru - au citoplasma transparentă, bogată în glicogen, claritatea rezultând din conglomerarea vacuolelor. Nucleul este mic, picnotic, rotund, palid şi situat excentric. Hiperplazia acestora, foarte rar descrisă în prezent, realizează paratiroide asimetrice de dimensiuni importante, până la 100 mg masă glandulară şi simptomatologie proporţională ca severitate.

Celulele grase stromale apar după pubertate, crescând numeric până în jurul vârstei de 40 de ani după care rămân constante.

Bibliografie selectivă

1. **Weller Gl.** Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man, Carnegie Institute, Washington. Contrib Embryol 1933, 24: 93-139.
2. **Manrberger AR, Wei JP.** Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin North Am 1993, 73: 727-46.
3. **Lengelé B, Hamoir M.** Anatomy and embryology of the thyroid glands. Acta Otorhinolaringol. Belg.2001, 55: 89:93.
4. **Kay DJ, Goldsmith AJ.** Embryology of the Thyroid and Parathyroid. e medicine med-scape.com, updated 2007.
5. **Gilmour JR.** The gross anatomy of the parathyroid glands. J Pathol 1938, 46: 133-49.
6. **Wang CA.** The anatomy basis of parathyroid surgery. Ann Surg.1976, 183: 275-5
7. **Akerström G, Malmaeus I, Bergstrom** I. Surgical anatomy of the human parathyroid glands. Surgery 1984, 95: 14-21.
8. **Miller FR.** Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaringol. Clin. North Am.2003, 36: 1-7.
9. **Nanka O, Sady J, Vitkova I, et al.** Surgical anatomy af parathyroid glands with emphasis on parathyroidectomy . Prague Med Rep 2006, 107: 261-72.
10. **Nakaki K:** Fine distribution of lymphatic vessels in the thyroid gland and the presence or absence of lymphatic vessels in the parathyroid. Kaibogaku Zassi 1972, 47:113-27.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTE DE FIZIOLOGIE. PARATIROIDA ŞI METABOLISMUL CALCIC

Organismul uman conţine circa 1000 – 1300 g **calciu** din care majoritatea (99%) este depozitat în oase sub forma unui complex fosfocalcic stabil - hidroxiapatita - şi nu participă la schimburile metabolice curente. Mai puţin de 1 % din calciul osos este inclus în rezervorul (pool-ul) schimbabil al cationului care mai conţine calciul din lichidul intracelular (circa 10 g) şi respectiv cel extracelular (circa 0,9 – 1 g).[1-3]

Aportul normal de calciu alimentar este de circa 1g/ 24h la care se adaugă alte 600 mg secretate de glandele intestinale. Din calciul alimentar şi cel endogen aproape jumătate este absorbit la nivelul duodenului şi jejunului cu ajutorul vitaminei D.(fig. 5)

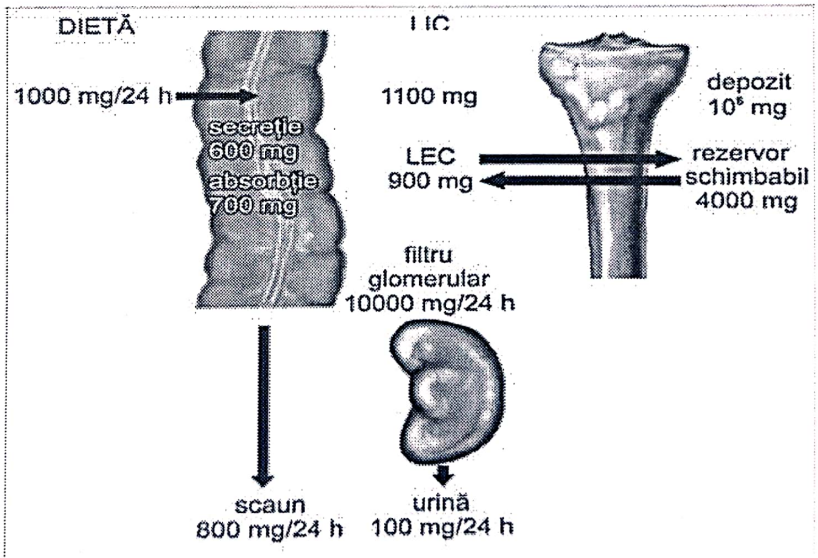


Fig. 5. Circuitul calciului in organism

Eliminarea calciului din organism este asigurată de calea intestinală – circa 800 mg/24 h, urină– circa 175 mg/24 h şi transpiraţie – circa 100 mg/24 h. În condiţii normale la organismul adult rinichiul filtrează circa 10.000 mg/24 h însă 98 – 99% din acesta este reabsorbit atât la nivelul tubului confort proximal cât şi a celui distal, urina eliminând zilnic doar

circa 175 mg/24 h calciu – funcţie de aportul alimentar, concentraţia plasmatică şi valoarea filtratului glomerular.

Valorile calcemiei (calciul seric, extracelular) rezultă din suma calciului nedifuzabil legat de proteine – circa 40% (0,9-1,1 mmol/l), cu calciul ionizat – forma activă fiziologic – circa 50% (1,1-1,5 mmol/l) şi în sfârşit cu calciul din complexele cu diverşi anioni (fosfaţi, citraţi), formă ultrafiltrabilă la nivel renal – circa 10% (0,18-0,25 mmol/l). Echilibrul dintre aceste forme este variabil oscilând în funcţie de nivelul calciului total, cel al proteinelor plasmatice şi de pH.[4]

Nivelul normal al calciului - 8,5 – 10,5 mg/dl (2,10 – 2,60 mmol/l) - este menţinut în limite inguste prin controlul şi regularizarea circuitului din spre şi către os şi de-a lungul epiteliului intestinal şi renal. Modificările minime ale concentraţiei serice sunt recunoscute prompt de receptorii celulari pentru calciu (CaR) care transmit aceste informaţii ţesuturilor formatoare de hormoni implicaţi în metabolismul calciului - paratiroida şi celulele C ale tiroidei - dar şi celor care depozitează sau transportă acest cation - os, intestin, rinichi - restaurând nivelul fiziologic.[5-6]

Ionii de calciu acţionează asupra celulelor paratiroidiene printr-un mecanism receptor-like, un receptor specific - CaR - clonat experimental şi identificat în celulele adenomatoase paratiroidiene demonstrându-şi capacitatea de a recunoaşte calciul ca ligand principal. Acest receptor este generos exprimat atât în celulele paratiroidiene sau în cele secretoare de calcitonină şi în osteocite cât şi în elementele celulare neimplicate în homeostazia calciului.

Creşterea calcemiei este semnalul celular iniţial care determină inhibiţia secreţiei PTH din granulele de stocare blocând fuziunea acestora cu membrana celulară şi eliberarea conţinutului hormonal. CaR este cuplat direct cu fosfolipaza C care induce eliberarea unor mesageri intracelulari (inozitol 1,4,5-trifosfat şi diacylglicerol). Primul dintre aceştia se fixează pe receptori ai reticulului endoplasmic care eliberează calciul din stocurile membranare, eliberare urmată de un influx susţinut de calciu extracelular. Se realizează o creştere persistentă a calciului ionic (Ca^{++}) suficientă pentru inhibiţia PTH. Cel de-al doilea mesager activează proteinkinaza C cu efecte complexe asupra eliberării PTH de către glandă.

Calciul acţionează şi ca mesager intracelular în regularizarea diviziunii şi motilităţii celulare, contractilităţii musculare, secreţiei şi

Scanned with OKEN Scanner

traversării membranare. Homeostazia calcică menţine o concentraţie constantă a calciului ionizat în lichidul extracelular şi oferă cantităţi adecvate de cation celulelor osoase şi pentru excreţia renală. Economia calciului intracelular conservă circa 100 nmoli/l Ca^{2+} citozolic (de 10000 de ori mai puţin decât în lichidul extracelular).

De asemenea a mai fost pusă în evidenţă în paratiroidă, tubul renal proximal şi placentă, o lipoproteină cu posibile efecte asupra PTH şi homeostaziei calciului.

Receptorul de calciu este codat genetic pe cromozomul 3q13-21 şi conţine 1078 aminoacizi. Diferite mutaţii care activează acest receptor au fost identificate în familii cu hipercalcemie hipocalciurică, hiperparatiroidism familial şi neonatal.[5]

Integrat în complexele fosfocalcice, **fosforul** reprezintă de asemenea un component mineral esenţial al sistemului osos şi este supus - solidar cu calciul – aceloraşi influenţe ale PTH şi vitaminei D şi în consecinţă unor schimburi homeostazice normale şi patologice comune.

Organismul conţine circa 500 g fosfor combinat în cea mai mare parte - 85% în complexele fosfocalcice amintite mai sus care asigură mineralizarea normală. În rest sectorul celular conţine încă circa 75 – 100 g repartizate în toate ţesuturile cu rol metabolic activ în creşterea, dezvoltarea şi activitatea enzimatică celulară, funcţiile proteinelor, echilibrul acidobazic şi mecanismele de neurotransmitere etc. Circuitul acestui element urmează aceeaşi axă: intestin – os – rinichi.[6-7]

Din aproximativ 1500 mg/ 24 h fosfor ingerat, cca 900 mg se absorb împreună cu calciul (şi de aceea influenţat de vitamina D) la nivel intestinal iar 600 mg sunt eliminate prin scaun in timp ce eliminarea renală (şi ea sub controlul PTH) este de cca 900 mg/24h.

Rinichiul este principalul organ care controlează metabolismul fosforului, anionul filtrat la nivel glandular fiind reabsorbit în cea mai mare parte în tubul proximal.

În plasmă fosforul se găseşte sub trei forme: fosfor organic (fosfolipide) (7 – 8 mg %), fosfor din esterii fosforici (1 mg%) şi fosfor anorganic seric repartizat în cea mai mare parte (85%) sub formă de ioni bivalenţi ($PO4H^{2+}$) constituind fosfatemia: valori normale 2,5 – 4,5 mg/dl (0,8 – 1,45 mmol/l).

Scanned with OKEN Scanner

Modificările homeostaziei fosforului sunt de regulă asociate cu cele ale calciului fiind influenţate de aceeaşi factori reglatori, în principal produsul de secreţie internă al glandelor paratiroide, parathormonul (PTH).[7]

Hormonul paratiroidian (PTH) este o polipeptidă alcătuită din 84 acizi aminaţi având o semiviaţă redusă: 2-4 min şi o greutate moleculară de 9300.[1,2,4,8]

Sinteza PTH este realizată majoritar în celulele paratiroidiene principale – ca surse accesorii fiind menţionate şi celulele clare sau cele oxifile – sub forma unei molecule „mari" alcătuită din 115 aminoacizi cu o greutate moleculară de 13000 denumită preparatiroid hormon (prepro PTH) codat pe o genă a cromozomului 11. Acest precursor hormonal este scindat (probabil la nivelul ribozomilor) pierzând 25 aminoacizi din lanţul terminal al moleculei, proces din care rezultă un precursor intermediar format din restul de 90 aminoacizi denumit proparatiroid hormon (pro PTH), un adevărat „peptid semnal", produs hormonal mai puţin activ cu greutate moleculară 11000. În final alţi 6 aminoacizi sunt separaţi de lanţul terminal, realizându-se parathormonul.

Majoritatea PTH sintetizat în această formă este clivat în celulele reticulo-endoteliale hepatice în fragmente carboxil terminale cu greutate moleculară 6000, lipsite de efecte biologice şi metabolizate lent la nivel renal şi respectiv fragmente amino-terminale (aminoacizi 1-34) cu greutate moleculară mai mică 3-4000. Numai acestea din urmă sunt biologic active şi se fixează pe receptorii specifici ai celulelor ţintă renale sau osoase, fibroblaşti, condrocite, adipocite, celulele vasculare ale musculaturii osoase şi trofoblaste. Ele au un turnover activ şi sunt degradate la nivelul ficatului şi al osului.

Factorul principal care controlează formarea şi sinteza PTH de către celulele paratiroidiene este reprezentat de nivelul concentraţiei calciului seric – calcemia – fapt demonstrat atât experimental cât şi în vivo.

O reducere chiar minimă a calciului extracelular creşte activitatea adenilciclazei şi formarea adenozinmonofosfatului ciclic (cAMP) în celulele glandulare iniţiind sinteza şi controlând rata de secreţie a PTH, hormonii preformaţi fiind eliberaţi din granulele de stocare. Dacă importanţa şi durata hipocalcemiei creşte, sinteza PTH este majorată corespunzător totodată fiind stimulată proliferarea şi hipertrofia celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Dimpotrivă, hipercalcemia prin creşterea nivelului calciului intracelular determină un ritm exagerat de degradare atât pentru proPTH cât şi pentru PTH.

La nivel renal receptorii PTH alături de cei ai ionilor de calciu sunt distribuiţi în nefronii distali exercitând efecte directe şi indirecte asupra homeostaziei calcice. Mediatorul intracelular al efectului PTH este cAMP a cărui secreţie urinară constituie un marker biochimic al activităţii hormonului paratiroidian.

Efectele biologice ale PTH sunt concentrate asupra a trei principale organe ţintă: rinichi, os şi intestin.

Efectele PTH la nivel renal sunt:

- creşterea reabsorbţiei ionilor de calciu la nivelul porţiunii ascendente a ansei Henle; în pofida acestui efect secreţia excesivă de PTH măreşte eliminarea urinară a calciului datorită nivelului ridicat al ionului în caz de hipercalcemie;
- inhibarea reabsorbţiei de fosfaţi (RTP) în tubii contorţi proximali cu un efect fosfaturic major care poate fi măsurat prin calculul RTP din raportul clearance-ului fosfaţilor şi cel al creatininei (RTP = 1- Cp/Ccr); fosfaturia stabilită de filtrul renal determină în final concentraţia serică a fosforului, redusă semnificativ în hiperparatiroidism;
- în cazul hiperparatiroidismului primar secreţia excesivă de PTH produce inhibarea reabsorbţiei bicarbonaţilor în tubii proximali rezultând un clearance ridicat al acestora, alcalinizarea urinii şi acidoză metabolică hipercloremică;
- concentraţia şi reabsorbţia crescută a sodiului în tubii distali care majorează clearance-ul apei libere şi fluxul urinar;
- stimularea sintezei vitaminei 1,25 $(OH)_2$ D_3 în tubii proximali prin transcripţia rapidă a genei 1∞ - hidroxilază a vitaminei 25 (OH) D.

Asupra osului PTH are atât efecte anabolice cât şi catabolice produse în două faze: iniţial are loc o mobilizare a calciului osos iar tardiv creşte sinteza enzimatică cu reabsorbţie şi remodelare osoasă. PTH inhibă osteoblastele şi stimulează rezorbţia osoasă mediată de osteoclaste determinând creşterea nivelului fosfatazei alcaline şi hidroxiprolinei urinare, markeri ai distrugerii matricei osoase.

La nivel intestinal PTH are doar efecte asupra absorbţiei calciului mediate de vitamina 1,25 $(OH)_2D_3$.[6,7]

Scanned with OKEN Scanner

Şi alţi factori intervin în sinteza şi eliberarea PTH şi implicit în reglarea metabolismului calciului în organism. Dintre aceştia menţionăm proteina PTH-legată secretată de numeroase ţesuturi normale atât fetale cât şi ale adultului şi din abundenţă de tumorile maligne şi produce hipercalcemie severă.

Efectele fiziologice sunt deosebite de ale PTH, această proteină fiind necesară dezvoltării generale, regularizării transportului placentar al calciului şi interacţiunilor dintre epiteliu şi ţesutul mezenchimatos.[8]

Magneziul, element cu efecte asemănătoare deşi mai reduse comparativ cu cele ale calciului asupra secreţiei PTH; nivelul seric este de 1,8 - 3 mg/dl, 0,75 – 1,25 mmol/l, inferioară celei a calciului astfel că modificările concentraţiei acestui anion influenţează minim secreţia de PTH.

Totuşi creşteri importante ale magneziemiei cum sunt cele din uremie pot inhiba secreţia de PTH în timp ce hipomagneziemia severă cronică determină o reducere paradoxală a eliberării de PTH, ambele circumstanţe sugerând o interferenţă a Mg intracelular în mecanismele secretoare ale hormonului paratiroidian.

Vitaminele D: cholecalciferolul, vitamina D_3 – forma naturală, este hidroxilată la nivelul ficatului rezultând 25-hidroxicholecalciferolul ($25OHD_3$) care la rândul său este hidroxilat la nivelul rinichiului în 1,25dihydrocholecalciferol [$1,25(OH)_2D_3$], metaboliţi care asigură stabilitatea concentraţiei calciului la nivel mitocondrial, citosolic şi extracelular, permiţând celulei să răspundă la acţiunea PTH.

Acţiunea fiziologică principală a vitaminei D este regularizarea homeostaziei calciului şi fosforului realizată împreună cu PTH printr-un mecanism de control de tip feedback. Vitaminele D acţionează ca adevăraţi hormoni producând supresia reversibilă – dependentă de doză - a transcripţiei genei PTH şi creşterea degradării intracelulare a aceluiaşi hormon cu inhibarea consecutivă a proliferării celulare. Astfel în prezenţa PTH când concentraţiile serice ale calciului şi fosforului sunt scăzute, se produce o sinteză crescută a metaboliţilor vitaminei D care favorizează mobilizarea acestor ioni din os restabilind echilibrul. Administrarea de vitamine D la un subiect carenţat reduce concentraţia plasmatică de PTH chiar în condiţiile unei calcemii normale sau scăzute.[9]

Scanned with OKEN Scanner

1,25 dihydrocholecalciferolul îşi exercită efectul biologic prin fixarea pe receptorii nucleari specifici - VDR - care asigură diferenţierea şi funcţiile celulare în majoritatea ţesuturilor, organele ţintă principale fiind intestinul, osul şi rinichiul.

Efectul funcţional major este reprezentat de transportul calciului la nivel intestinal (incluzând intrarea în enterocite, traversarea transcelulară şi transferul de-a lungul membranei bazocelulare) dependent atât de proteina fixatoare de calciu – celbindina - cât şi de pompa ATP-specifică pentru calciul ionic indusă de $1,25(OH)_2D_3$.

La nivel osos vitamina D are un rol „critic" atât în formarea cât şi în resorbţia osoasă concretizat mai ales prin dezvoltarea reumatismului la copii, consecinţă a incapacităţii de producere a calcitriolului cât şi absenţei unor receptori specifici-VDR funcţionali.

Resorbţia osoasă este acompaniată de creşterea numerică şi a activităţii osteoclastelor – mediată de o proteină ligand specifică factorului nuclear K, NF-kB-ligand (RANKL). De asemenea vitamina D promovează diferenţierea osteoblastelor care devin capabile să producă mineralizarea matricei osoase şi stimulează producerea de osteocalcine.

În sfârşit, metaboliţii vitaminei D au un rol mai puţin evident în transportul calciului şi fosforului la nivelul epiteliului renal.

Calcitoninele (concentraţie normală 19 ng/l) reprezintă un grup de polipeptide secretate de celulele parafoliculare "C" din tiroidă (deci componente ale sistemului APUD) care acţionează antagonist cu PTH, având un efect hipocalcemiant global (reducând calciul total, calciul legat de proteine precum şi calciul din ser). La nivel osos inhibă activitatea osteoclastelor cu diminuarea resorbţiei, fapt ce permite activitatea osteoblastică continuă de creştere a fixării calciului. Calcitoninele favorizează secreţia de PTH, probabil prin stimularea adenilciclazei celulare şi acumularea adenozinmonofosfatului ciclic (cAMP). De menţionat faptul că rolul fiziologic al acestora nu este clar stabilit, o creştere sau o scădere cronică neacompaniindu-se de alterări ale metabolismului fosfo-calcic.[3,4]

Secreţia acestui hormon este şi ea influenţată de concentraţia calciului seric şi de receptorii de calciu fiind crescută în condiţii de hipercalcemie şi stopată în stările hipocalcemice.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea calcitoninei produce o scădere rapidă şi importantă a calcemiei şi fosforemiei prin creşterea excreţiei renale a acelor ioni şi în plus induce o natriureză moderată.

În sfârşit calcitonina este un important marker al prezenţei cancerului medular tiroidian în NEM II A.

Catecolaminele. Epinefrina creşte secreţia de PTH acţionând prin intermediul receptorilor β-adrenergici şi al cAMP, răspunsul fiind influenţat de nivelul calciului extracelular: minor în hipercalcemie şi mult mai important în hipocalcemie. Blocada β-adrenergică stimulează secreţia PTH „pulsatilă".

Antagonistii β-adrenergici reduc concentraţia PTH la subiecţii normali dar nu influenţează secreţia indusă de isoproterenol la nivelul grefelor glandulare de la antebraţ la bolnavii cu HPS operaţi sugerând o sensibilitate alterată a acestora.

De asemenea PTH pare să joace un rol activ în răspunsul vascular la norepinefrină sugerând conexiuni patogenice între funcţia paratiroidiană şi catecolamine în hipertensiunea arterială din hiperparatiroidismul primar respectiv şi asocierea între acesta şi feocromocitom în MEN 2A. Hipercalcemia din feocromocitom pare a se datora secreţiei proteinei PTH-legate (PTHrP) de către tumoră.[3,4,7]

Steroizii. Experimental glucocorticoizii provoacă eliberarea PTH in vitro în timp ce estrogenii anulează direct secreţia şi transcripţia genei PTH, modulează sensibilitatea hormonală la Ca^{++} şi reduc efectele periferice ale hormonului paratiroidian.

Bibliografie selectivă.

1. **Potts JT, Bringhurst FR, Gardelle T** et al: Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism and mode of action. In Textbook of Endocrinology, LJ DeGroot (ed), 3rd Ed, Philadelphia, Saunders 1995:920-66.
2. **Mihai R, Farndon JR**: Parathyroid disease and calcium metabolism. Acta Anaesth 2000, 85:29-43.
3. **Brown EM**: Physiology of calcium Homeostasis. In The Parathyroids, Bilezikian JP, Marcus R, Levine A (eds), 2nd Ed, Chap 10, San Diego, Academic Press, 2001: 167-82.
4. **Bruder JM, Guise TA, Mundy GR**: Mineral Metabolism.In Endocrinology & Metabolism Felig P, Grohman LA (eds), 4th Ed, Chap 22, New York, Mc Graw Hill, 2001:1079-1159.

Scanned with OKEN Scanner

5. **Brown EM, Herbert CC**: Calcium receptor regulated parathyroid and renal function. Bone 1997, 20:303-9.
6. **Favus MJ**: Intestinal Absorbtion of Calcium, Magnesium and Phosphorus. In Disorder of Bone and Mineral Metabolism, Coe FL, Favus MJ (eds), 2nd Ed, Chap 3, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2002:57-82.
7. **Baker SB, Worthley LI**: The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism: part I. Phisiology. Crit Care Resusc 2002, 4:301-6.
8. **Deflos JL**: Immunoassay for PTH and PTHrP. In The Parathyroids, Bilezikian JP, Marcus R, Levine A (eds), 2nd Ed, Chap 9, San Diego, Academic Press, 2001: 143-65.
9. **DeLuca HF**: The metabolism and functions of vitamin D. Adv Exp Med Biol 1986, 196: 361-75.
10. **Essig GF, Jameson MJ, Carter WB** et al: Parathyroid Physiology. In http.//emedicine.Medscape.com/article 874690.overview, updated 2008.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERPARATIROIDISMUL

Hiperparatiroidismul (HP) – termen introdus de Dixon în 1928 – este o dezordine endocrină comună caracterizată prin sinteza şi secreţia exagerată de către glandele paratiroide a produsului hormonal specific – parathormonul – care determină tulburări majore în principal ale homeostaziei fosfocalcice şi metabolismului osos.

HP constituie una din cele mai importante cauze de hipercalcemie, publicaţiile ultimelor decenii subliniind frecvenţa în creştere a sindroamelor de hiperfuncţie paratiroidiană cu etiologie şi expresie clinică diversă, legate şi de descrierea unor noi aspecte de patologie.[1,2,3]

Din punct de vedere patogenic actualmente sunt acceptate trei principale variante de hiperparatiroidism.

Hiperparatiroidismul primar (HPP) reprezintă o hiperfuncţie autonomă produsă de un adenom, hiperplazie sau carcinom al glandelor paratiroide cu secreţie excesivă de PTH şi dispariţia fenomenelor de feedback negativ dintre producerea parathormonului şi nivelul seric al calciului.[4,5]

Hiperparatiroidismul secundar (HPS) defineşte hipersecreţia "durabilă şi regulată de PTH" care apare ca o reacţie compensatorie consecutivă unei reduceri cronice a nivelului calcemiei de diverse etiologii, in special în unele suferinţe renale, sindroamele de malabsorbţie sau ca o complicaţie constantă a hemodializei.[6]

În sfârşit **hiperparatiroidismul terţiar** (HPT) apare ca o hipersecreţie autonomă (nesupresibilă) de PTH tradusă prin instalarea unei hipercalcemii persistente în stadiul final al unui HPS. În ultimii ani numeroşi autori încadrează în această varietate doar observaţiile apărute în urma unui transplant renal.[7-10]

Unele publicaţii reunesc HPS şi HPT sub denumirea generică de hiperparatiroidism renal (uremic, azotemic), osteodistrofie renală sau mai nou „dezordine mineral-osoasă" (din) boala renală cronică (chronic kidney disease – mineral bone disorder – CKD-MBD).[11]

Scanned with OKEN Scanner

Recent a fost descris şi **hiperparatiroidismul cuaternar** (HPC) ca o formă evoluată a HPT asociind „ autonomizarea" adenomatoasă a unei glande cu un deficit major al vitaminei D.[12]

În cadrul general al sindroamelor hipercalcemice toate aceste varietăţi sunt asociate cu tulburări funcţionale şi modificări patologice ale celulelor paratiroidiene.

În cazul hiperplaziei pare să intervină mai mult creşterea masei celulelor funcţionale. De astfel deseori deosebirea morfologică dintre adenom şi hiperplazie este greu de stabilit, existând aspecte intermediare (sau evolutive?): adenoame duble, hiperplazie nodulară ceea ce determină unii specialişti să vorbească de leziuni uni sau multiglandulare.

În 80% din cazuri HPP apare sub formă sporadică restul observaţiilor incluzând varietăţile familiale.

De asemenea în 80% din cazuri HPP se prezintă sub forma unor adenoame solitare (sau duble în 2-4%) în timp ce hiperplazia multiglandulară este întâlnită în 12-15% din observaţii iar în 0,2-5,4% poate fi întâlnit un carcinom paratiroidian.[2,3]

Anomaliile structurale ale glandelor paratiroide asociate cu hipercalcemie pot apare în afara HPP şi în hipercalcemia familială hipocalciurică şi hipercalcemia indusă de litiu.

In proporţie redusă (20% din cazuri) afecţiunea are un caracter ereditar varietate în care suportul morfologic este reprezentat în mod obişnuit de hiperplazia multiglandulară.

Astfel HPP familial poate apare sub formă sporadică sau în familii cu NEM 1 şi 2A, sindrom HPP-tumoră maxilară, HPP neonatal sever sau hipercalcemie familială hipercalciurică.[2,13]

Bibliografie selectivă

1. **Reiss E, Canterbury JM**: Spectrum of Hyperparathyroidism. Am J Med 1974, 56:794-9.
2. **Mihai R, Farndon JR**: Parathyroid disease and calcium metabolism. Br J Anaesth 2000, 85:29-43.
3. **Marx SJ**: Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders. NEJM 2001, 343:1863-75.
4. **Fujita T**: Primary hyperparathyroidism. Concept, classification and simptomatology. Nippon Rinsho 1995, 53:856-60.

Scanned with OKEN Scanner

5. **Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD** : Primary hyperparathyroidism. In Gardner DG, Shoback D (eds), Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ed. 8th Mc Graw Hill Co Inc, Ed, New York, 2007:300-10.
6. **Albright F, Reifenstein EC**: The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Selected Studies, Baltimore, Williams & Wilkins Co, Baltimore 1948:46-134.
7. **Davies DR, Dent CE, Wilcox A**: Hyperparathyroidism and steatorrhoea. Br Med J 1956, 2:1133-7.
8. **McPhaul JJ Jr, McIntosh DA, Hammond WS** et al: Autonomous secondary (renal) parathyroid hyperplasia. N Engl J Med 1964, 271:1342-5.
9. **Davies DR, Dent CE, Watson L**: Tertiary hyperparathyroidism. Br Med J 1968, 3:395-9.
10. **McIntosh DA, Peterson EW, McPhaul JJ Jr**: Autonomy of parathyroid hyperplasia after renal homotransplantation. Ann Intern Med 1966, 65:900-7.
11. **Fraser W. D.**: Hyperparathyroidism. Lancet 2009, 374:145-58.
12. **Moe S, Drueke T, Cunningham J** et al: Definition, evolution and classification of renal osteodistrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Kidney Int 2006, 69:1945-53.
13. **Brain HP, Sharma AK, Nussey SS**: Hypothesis: the case for quaternary hyperparathyroidism. Med Hypotheses 2004, 62:701-3.
14. **Blackburn M, Diamond T**: Primary hyperparathyroidism and familial hyperparathyroid syndromes. Aust Fam Physician 2007, 36:1029-33.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

FRECVENȚĂ, EPIDEMIOLOGIE. ETIOPATOGENIE

Descris până la mijlocul secolului XX ca o curiozitate medicală, HPP este considerat în prezent cea de a treia condiție patologică în ierarhia prevalenței bolilor endocrine după diabet și afecțiunile tiroidei.

Incidența reală a HPP este greu de stabilit dar numărul cazurilor diagnosticate este în continuă creștere, pe de o parte datorită introducerii din anii `70 în practica medicală a țărilor dezvoltate a testărilor biochimice de rutină iar pe de alta creșterii duratei medii de viață, afecțiunea fiind mai des întâlnită odată cu înaintarea în vârstă.

Actualmente se consideră că HPP are o incidență care variază în funcție de importanța populației studiate și frecvența măsurătorilor nivelului calciului seric, fiind apreciată între 0,1-0,3% în populația generală cu o prevalență de 1 caz la 500 femei respectiv 1 caz la 2000 bărbați. Afecțiunea poate apare la toate vârstele fiind însă rar menționată la copii, incidența maximă fiind descrisă la femeile de peste 65 ani. De subliniat faptul că evoluția asimptomatică sau cu simptome minime se poate întinde pe mai mulți ani, suferința devenind manifestă la vârste mai avansate.[1-3]

Rapoarte neconfirmate sugerează că în ultimii ani numărul cazurilor de HPP este staționar sau chiar în declin dar experiența practică a confirmat faptul că boala are o prevalență superioară la populația generală față de cât apare prin cercetarea incidenței. Există o mare variabilitate a frecvenței cu care HPP este semnalat în diversele zone geografice ținând cont în special de condițiile socio-economice boala fiind mai răspândită - de fapt diagnosticată - în țările dezvoltate și regiunile temperate comparativ cu statele în tranziție sau cele din lumea a treia.[4-6] Este descris așa-zisul HPP „indian" - cazuri avansate, complicate și cu valori ridicate ale calciului și hormonului paratiroidian caracteristice pentru aceste țări.[7]

Discuțiile asupra etiologiei HPP implică atât identificarea cauzelor și mecanismelor apariției modificărilor structurale: adenoame și/sau

Scanned with OKEN Scanner

hiperplazii şi mult mai rar carcinoame paratiroidiene cât şi a hiperfuncţiei acestor ţesuturi. Ele se înscriu în datele generale asupra tulburărilor asemănătoare care apar şi la nivelul celorlalte glande endocrine în care hiperplazia şi hipertrofia glandulară este asociată cu hipersecreţia hormonală.

HPP este produs de adenoame unice în 80% din cazuri, adenoame duble în alte 2-4 % – respectiv hiperplazia glandulară în 12-15% şi carcinom paratiroidian în de 0,2-5,4% din observaţii.

Apariţia şi dezvoltarea ca şi caracterul spontan sau ereditar al acestor leziuni prezintă elemente comune dar şi deosebiri după cum creşterea şi proliferarea celulelor paratiroidiene nu explică convingător mecanismele hiperfuncţiei glandulare.

În cazul adenoamelor paratiroidiene sporadice este acceptată o origine monoclonală în care este regăsită o mutaţie oncogenă într-o celulă progenitoare unică. Clone de celule anormale modifică şi domină relaţia de proporţionalitate între secreţia de PTH şi concentraţia calciului ionic. Sensibilitatea modificată la calciu a acestor clone celulare creşte volumul ţesutului glandular anormal şi contribuie la producerea excesivă de PTH.

Anomaliile patogenice care contribuie la dezvoltarea tumorală a adenoamelor paratiroidiene au identificat mutaţii la nivelul unor gene cert implicate în controlul creşterii celulare.[9]

Prima dintre acestea este ciclina D1 oncogenă (PRAD1) proteină reglatoare care joacă un rol important în controlul ciclului celular. În 5% din adenoamele paratiroidiene are loc o rearanjare a ADN la nivelul locusului codant pentru PTH. Astfel secvenţa 5'reglatoare şi primul exon al genei PTH normal situate în poziţia 11p15 prezintă o inversiune cromozomială prin care sunt aduse în proximitatea ciclinei D1 cu locaţia 11q13. În noua situaţie ciclina D1 are o expresie crescută activând ciclul şi proliferarea celulară. Deşi această rearanjare a fost descrisă doar la 5% din adenoamele paratiroidiene o expresie crescută şi nivele ridicate ale ciclinei D1 au fost înregistrate până la 40% din cazuri.

O a doua anomalie genetică constă fie în pierderea (D_1) alelică a markerilor cromozomului 11q12-13 locusul genei tumor supresoare menina, responsabilă de apariţia MEN1 fiind semnalată în peste 25% din leziunile adenomatoase paratiroidiene.

Scanned with OKEN Scanner

Alte aproximativ 40% din adenoamele paratiroidiene prezintă pierderi alelice pe cromozomul 1p(1p32 pter).[9, 10]

Clonarea receptorului de calciu (CaR) a stimulat evidenţierea mutaţiilor acestuia în HPP neonatal după cum gena supresoare p53 apare responsabilă în puţine cazuri de adenom sau hiperplazie paratiroidiană iar ştergerea genei retinoblastomului este constatată în cancerul paratiroidian.[7]

În sfârşit tot în unele carcinoame paratiroidiene sporadice apare implicată HRPT2 o altă genă supresoare asociată cu sindromul HPP – tumoră maxilară. [11]

Leziunile hiperplazice din HPP prezintă aceeaşi expansiune monoclonală şi oligoclonală ca adenoamele sporadice şi realizează substratul morfologic al hiperplaziei primare sporadice ca şi al sindroamelor ereditare din HPP.

Cauza hiperplaziei paratiroidiene primare sporadice este necunoscută, factorii obişnuiţi ai stimulării celulelor glandulare – nivele scăzute ale calciului seric sau vitaminei 1,25 $(OH)_2D_3$ - fiind absenţi în această varietate în care intervin probabil stimuli extraparatiroidieni sau anomalii genetice.

Aceştia sunt prezenţi în unele forme ereditare de boală care realizează majoritatea acestui substrat în HPP.[11]

În sindromul MEN1 regăsim absenţa moştenită a unei alele din gena menina în timp ce mutaţiile somatice din gena restantă conduc la pierderi alelice cu apariţia hiperparatiroidismului multiglandular. De asemenea o parte din cazurile de HPP familial izolat se produc prin mutaţii ale aceleaşi gene, fapt care desemnează această condiţie ca o variantă alelică a sindromului MEN1.

Alte observaţii de HPP familial izolat pot fi rareori explicate prin mutaţii ale genei care produce sindromul HPP - tumoră maxilară : HRPT2, gena care codifică o proteină – parafibromina - cu funcţie tumor supresoare şi al cărei locus a fost identificat la nivelul regiunii 1q21q31.

În MEN2A apariţia puţin frecventă a hiperplaziei paratiroidiene în toate cele patru glande reprezintă expresia mutaţiilor activatoare ale genei RET oncogene.

În ceea ce priveşte funcţia excesivă a paratiroidelor, aceasta se materializează prin secreţia anormală de PTH consecinţă fie a creşterii

Scanned with OKEN Scanner

masei glandulare fie chiar unei supraproducţii hormonale la nivel celular. Deşi rolul masei tumorale în hipersecreţia hormonală nu poate fi negat o corelaţie clară între aceste două elemente apare mai puţin plauzibilă decât ipoteza care implică o tulburare de secreţie hormonale la nivel celular.

Secreţia şi eliberarea de PTH se află sub controlul absolut al nivelului seric al calciului extracelular într-o relaţie de proporţionalitate inversă reprezentată de cinetica secreţiei hormonale în condiţiile valorilor calcemiei la subiecţii normali. Brown (1979) defineşte drept "set point" valoarea stabilă a calcemiei la care frenarea secreţiei de PTH reprezintă jumătate din frenarea secreţiei maximale. [12]

Secreţia hormonală în cazul celulelor adenomatoase este inhibată la valori superioare ale calciului extracelular comparativ cu cele care inhibă aceeaşi activitate la nivelul celulelor normale. Concepţia lui Brown a fost confirmată in vivo prin diferenţierea a două categorii de bolnavi: una la care secreţia de PTH este parţial autonomă sau total nesupresibilă, în care nivelul calcemiei este determinat major de amplitudinea secreţiei de PTH şi o a doua în care secreţia hormonală este supresibilă şi are un set point semnificativ crescut care condiţionează nivelul calcemiei.

Aceste ipoteze de lucru conduc la concluzia unei legături între caracterul supresibil sau nu al secreţiei tumorale cu mecanismul propriu al tumorigenezei. Astfel un adenom rezultat din „rearanjarea" ADN la nivelul promotorului PTH determină atât dezvoltarea unei mase tumorale importante cât şi o producţie hormonală independentă de orice regularizare. În contrast adenoamele de volum mai redus conservă în condiţii de hipercalcemie o oarecare supresibilitate, motiv care interferează mai „subtil" cu set point-ul celulelor proprii.

Receptorul de calciu al celulei paratiroidiene (care prezintă în HPP o expresie diminuată dar nu mutaţii somatice) reprezintă elementul principal al modulării relaţiei de proporţionalitate dintre PTH şi calciul extracelular şi a sensibilităţii la acest cation a paratiroidelor. Face excepţie cazul particular al HPP neonatale severe. [13]

În sfârşit activarea receptorului în hipercalcemie conduce la exprimarea biologică a altor mecanisme celulare: activarea fosfolipazelor A_2 şi C, controlul homeostaziei magneziului şi calcitriolului, etc.

CaR influenţează de asemenea major controlul proliferării celulelor paratiroidiene. Dacă în condiţii normale stimularea receptorului produce

Scanned with OKEN Scanner

inhibarea proliferării, în circumstanţe patologice în special în cazul HPS din IRC are loc un proces invers – stimularea hiperplaziei glandulare produse chiar de un mecanism alternativ.

Iradierea în copilărie a regiunii cervicale şi toracice superioare pentru unele afecţiuni benigne sau maligne constituie un factor de risc a dezvoltării HPP fiind constatată în 15-31% din cazuri. Acest fapt impune o evaluare periodică a funcţiei paratiroidiene la pacienţii cu astfel de terapie în antecedente.[14]

Bibliografie selectivă

1. **Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA**: Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. N Engl J Med 1980, 24:189-93.
2. **Melton LJ 3rd**: Epidemiology of primary hyperparathyroidism. J Bone Med Res 1991, 6 (Suppl 2):S25-S30.
3. **Bardin T**:Hyperparathyroïdie primaire. Aspects cliniques, epidemiologiques et histologiques Ann Endocrinol (Paris) 1994, 55:143-6.
4. **Wermers RA, Khosla S Atkinson EL** et al: Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester Minnesota, 1993-2001: an uptake in the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res 2006, 21:171-7.
5. **Adami S, Marcocci C, Gatti D**: Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. J Bone Miner Res 2007, 17 (Suppl 2): N18-N23.
6. **Miller BS, Dimick J, Wainess R** et al: Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. World J Surg 2008, 32:795-9.
7. **Priya G, Jyotsna VP, Gupta N** et al: Clinical and laboratory profile of primary hyperparathyroidism in India. Postgrad Med J 2008, 84:34-9.
8. **Grimelius L, Johansson H**: Pathology of parathyroid tumors. Semin Surg Oncol 1997, 13: 142-54.
9. **Imanishi Y**: Molecular pathogenesis of tumorigenesis in sporadic parathyroid adenomas. J Bone Miner Res 2002, 20:190-5.
10. **Marx SJ, Simonds WJ, Agarwal SK** et al; Hyperparathyroidism and related syndromes: special expressions and special management. J Bone Miner Res 2002, 17(Suppl 2)N37-N42.
11. **Shattuck TM, Valimakis S, Obara T** et al: Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med 2003, 349-1722-9.
12. **Thakker RV**: Diseases associated with extracellular calcium-sensing receptor. Cell Calcium 2004, 35:275-82.
13. **Brown EM, Broadus AE, Brennar MF et al**: Direct comparision in vivo and in vitro of suppresibility of parathyroid function in primary hyperparathyroidism. J. Clin Endocrinol Metab, 1979, 48: 604-18.
14. **McMullen T, Bodie G, Gill A** et al: Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy. Int J Radiat Oncol Byol Phys 2009, 73:1164-8.

Scanned with OKEN Scanner

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Examenul anatomopatologic al glandelor paratiroide reprezintă o componentă esenţială a a diagnosticului de hiperparatiroidism. Tradiţional biopsia extemporanee urmăreşte confirmarea ţesutului paratiroidian în una sau mai multe glande şi mai ales în cele extirpate şi mai puţin precizarea naturii acestuia. Acelaşi rol îl deţine şi examinarea frotiurilor obţinute prin puncţie-biopsie sau citologie intraoperatorie.[1]

Performanţele explorărilor imagistice ca şi orientarea actuală către proceduri minim invazive „ţintite" a limitat utilizarea diagnosticului lezional pre sau intraoperator, examenul definitoriu pentru diagnosticul lezional fiind cel practicat la parafină.

Substratul morfologic al HPP este realizat de trei leziuni principale.

Adenomul este considerat ca principală cauză a afecţiunii, fiind menţionat cu o frecvenţă de 80-85% dintre cazurile de HPP. Tumorile apar fie pe o glandă anterior normală fie pe fondul unei hiperplazii preexistente.

Fig. 6. Adenom paratiroidian inferior, piesă operatorie.

De regulă unic (în 2-4% din cazuri poate fi dublu), cu o formă variabilă funcţie de volumul său (cele mici reproduc silueta paratiroidei iar cele mijlocii sau cu localizare mediastinală sunt rotund-ovale, neregulate sau lobulate), adenomul apare de culoare brun-portocalie, încapsulat, cu suprafaţa netedă şi de consistenţă suplă, elastică şi omogenă. (fig. 6) [6-8]

Capitol realizat cu sprijinul dr. Mirela Grigorovici, medic primar anatomie patologică

Scanned with OKEN Scanner

Situate de regulă în poziţia paratiroidelor normale, tumorile pot prezenta, în 20% din cazuri o topografie ectopică apărând ca „atârnate" la extremitatea unui pedicul vascular.

Greutatea medie este între 0,5-5g, cu extreme de la 0,1 până la 70 g. Există o relaţie de proporţionalitate între dimensiunile adenomului şi severitatea afecţiunii, nivelul crescut al PTH şi calciului seric, excepţiile de la această regulă fiind întâlnite în adenoamele chistice voluminoase.

Histologic, formaţiunea este constituită predominant din combinaţii de celule principale şi oxifile şi mai rar din celule clare şi adipoase. Dimensiunile normale de 6-8 μ ale celulelor principale sunt adeseori dublate, citoplasma este granuloasă, eozinofilia conferindu-i un aspect vacuolar, mitozele sunt rare iar polimorfismul frecvent. (fig. 7)[2-5, 6, 9]

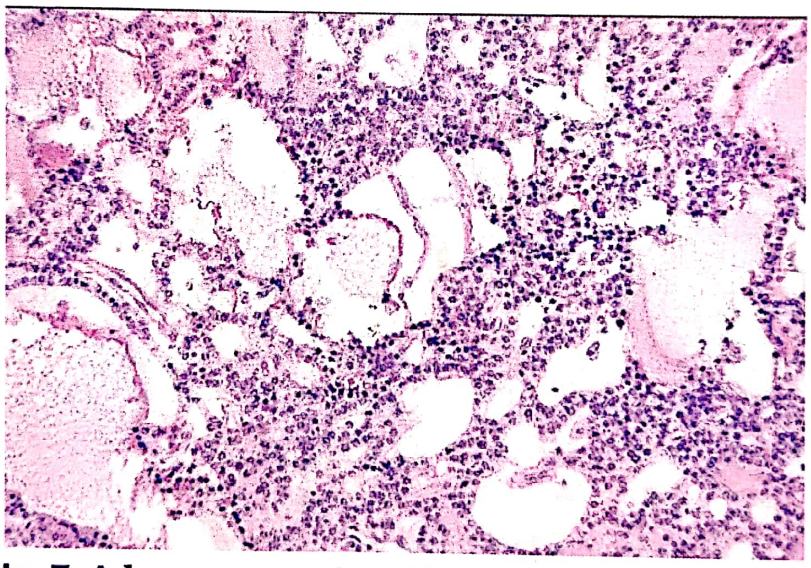


Fig. 7. Adenom paratiroidian cu celule principale. Aspect microscopic (HE x 200).

Nucleii au de regulă o conformaţie şi dimensiuni normale câteodată lărgiţi, hipercromatici sau multipli fără ca aceste modificări să constituie indicii de malignitate.

Ultrastructural se constată indicii ale hiperfuncţiei glandulare: aparat Golgi proeminent, prezenţa granulelor secretorii şi cisternelor de reticul granular endoplasmic, numeroşi ribozomi şi membrane ale citoplasmei.

Definitoriu pentru adenom este existenţa în afara capsulei de obicei în lungimea pedicului vascular, a unei zone de ţesut paratiroidian normal (rim-ul autorilor anglo-saxoni).[7,8]

Scanned with OKEN Scanner

Restul glandelor paratiroide pot prezenta un aspect histologic nemodificat sau o încărcătură celulară mai redusă, cu zone de atrofie şi granule grăsoase, martore a unei activităţi funcţionale „frânate". Evaluarea încărcăturii grăsoase poate ajuta la stabilirea gradului de supresie glandulară, aceasta putând fi însă diferită în cadrul aceleaşi paratiroide sau între glandele aceluiaşi individ. La vârstnici sau persoane obeze se constată în mod normal mai mult ţesut grăsos. În 10% din cazuri este menţionată o minimă hiperplazie glandulară.

Adenomul este în general dens, omogen dar se pot întâlni şi zone acinoase, trabeculare sau chiar de degenerescenţă chistică.

Chisturile paratiroidiene pot rezulta fie din transformarea chistică a unui adenom fie ca adevărate chisturi cu perete propriu, fibros, în care sunt regăsite celule paratiroidiene şi care pot atinge 10 cm diametru, conţinând până la 150 ml lichid clar sau hemoragic, cu o concentraţie ridicată de PTH. Aceste formaţiuni pot avea o topografie intratiroidiană sau pot „plonja" în mediastinul superior aderând strâns la structurile înconjurătoare.

Excepţional – substrat al unei HPP de obicei nefuncţionale – se poate întâlni un hamartom (lipoadenom), tumoretă galbenă alcătuită din grupuri de celule principale situate în ţesut predominant conjunctivo-grăsos.[3,5]

Hiperplazia este definită ca o creştere a masei celulelor principale la două sau mai multe paratiroide ale aceluiaşi pacient. Atingerea tuturor celor patru glande este menţionată doar în 15% dintre observaţii care aparţin de regulă unor forme familiale.

Hiperplazia stă la baza a aproximativ 12-15% din cazuri şi este definită ca o creştere a masei celulare glandulare însoţită de o sporire, în grade variabile, a volumului glandelor respective. [3,5,6]

Actualmente sunt descrise două varietăţi principale:

- Hiperplazia cu celule principale, reprezentând 95% din cazurile de hiperplazie paratiroidiană, a fost identificată de către Cope în 1958. [9]

Survenind izolat sau în 16-18% din cazuri în cadrul unei forme de NEM, hiperplazia cu celule principale realizează o interesare asimetrică a – cel mai frecvent – două sau trei glande.

Macroscopic glandele de dimensiuni normale sau uşor crescute (în special cele superioare) atingând 50 mg, au o formă ovoidală globuloasă, cu margini rotunjite, coloraţie galben-brună şi consistenţă moale.

Scanned with OKEN Scanner

Greutatea totală a ţesutului hiperplazic paratiroidian ridicat prin actul chirurgical, variază între 140 şi 1000 mg, volume şi mai importante întâlnindu-se în 20% din cazuri.

Câteodată aspectul individual al unei singure asemenea glande excizate nu poate fi macroscopic deosebit de cel al unui adenom impunând obligativitatea identificarii şi biopsiei unei a doua glande pentru a putea afirma diagnosticul de hiperplazie.

Histologic, iniţial, zone compacte de celule principale sunt dispersate într-un parenchim în rest normal pentru ca în timp acestea să fuzioneze în teritorii tot mai întinse, realizând aglomerări pseudonodulare sau o cuprindere difuză, înlocuind structura nomală. (fig. 8)

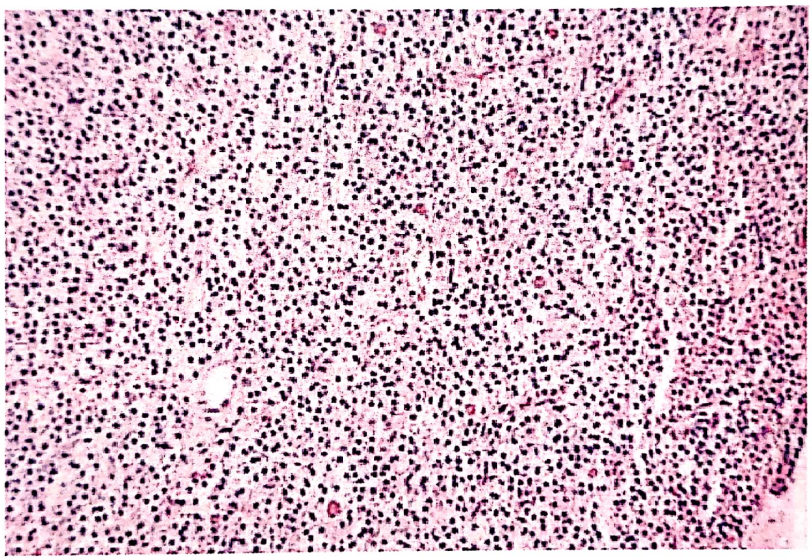


Fig. 8. Hiperplazie paratiroidiană cu predominanţa celulelor principale (HE x 200).

În afara celulelor principale se pot întâlni şi celule oxifile sau tranziţionale, în timp ce celulele grăsoase ale stromei dispar cu totul. [3,5]

- Hiperplazia cu celule clare (Albright – 1934) realiza suportul anatomic al majorităţii observaţiilor de HPP din etapa „clasică" a descrierii afecţiunii.[10]

Explicaţia că această varietate constituie o formă mai evoluată a hiperplaziei cu celule principale, neatinsă în prezent datorită unui diagnostic şi deci a unui tratament mai precoce, nu este acceptată unanim.

Hiperplazia interesează toate cele patru paratiroide, conferindu-le o formă neregulată, cu prelungiri pseudopodale, o coloraţie mai închisă,

Scanned with OKEN Scanner

brună şi mai ales un volum important, totalizând 1 sau chiar 10 g în peste jumătate din observaţii.

Microscopic, celulele constituente sunt mari (10-40 μ), cu citoplasma clară şi nucleul bazal rareori atipic, ocazional descriindu-se şi rare celule principale. Arhitectura este trabeculară sau acinoasă dar densitatea celulară este redusă, întâlnindu-se zone areolare sau chistice. (fig. 9)[3,5]

Un aspect cu totul inedit îl reprezintă şi cazurile de hiperparatiroidism generat de hiperplazie uneori pseudoadenomatoasă, dezvoltate la nivelul ţesutului paratiroidian transplantat.

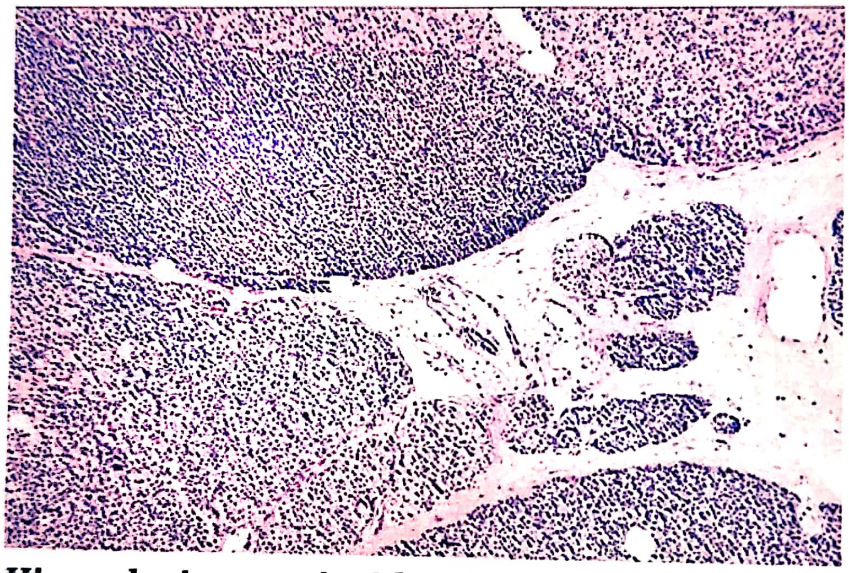


Fig.9. Hiperplazie paratiroidiană cu celule clare (HE x 20).

Carcinomul este menţionat cu o frecvenţă de 0,2-5,4% în etiologia HPP, tumorile paratiroidiene nefuncţionale fiind rarisime (19 cazuri în literatură). [10-14]

Formaţiunea tumorală – deseori palpabilă – are de obicei un volum superior glandelor adenomatoase, cu diametrul peste 3 cm şi greutate între 2 – 10 g, prezentându-se macroscopic ca o masă lobulată, de culoare palid-albicioasă şi consistenţă fermă până la o duritate extremă fiind înconjurată de o capsulă groasă şi aderentă. (fig. 10)

Fibroza şi infiltrarea rapidă a structurilor vecine: ţesutul celulo-grăsos, tiroida, nervul recurent, muşchi, trahee sau esofag este des întâlnită ca şi invazia limfoganglionară sau metastazele (plămân, ficat, oase).

De regulă tumora interesează o singură paratiroidă deşi au fost descrise leziuni multiglandulare sau asociate cu adenoame sau hiperplazie.

Scanned with OKEN Scanner

Sunt menţionate şi carcinoame paratiroidiene ectopice. De asemenea aceste leziuni sunt prezente şi în sindroamele NEM sau HPP - tumoră maxilară. [8]

Fig. 10. Carcinom paratiroidian – aspect macroscopic.

Structura histologică este asemănătoare cu cea din adenoame, diferenţierea dintre cele două leziuni fiind foarte dificilă. Predomină celulele principale (fiind descrise şi rare celule oxifile), cu dispunere trabeculară, acinoasă sau compactă.

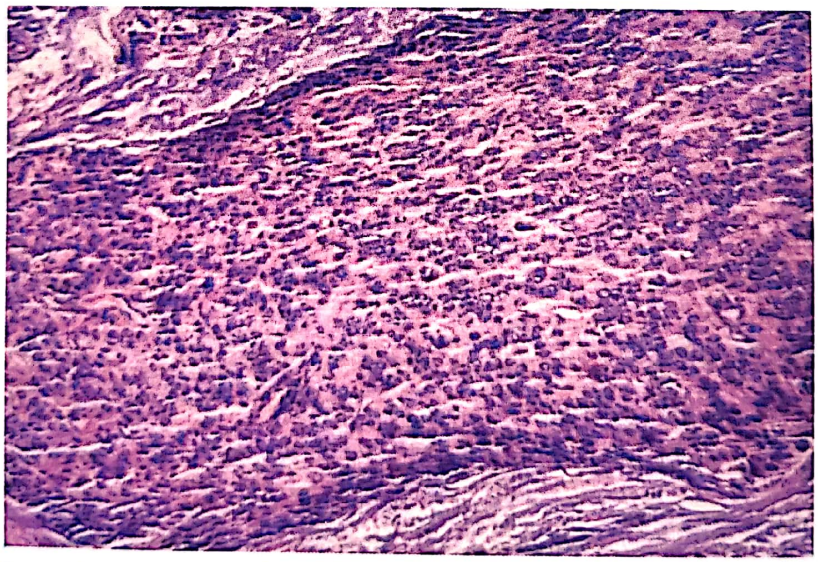


Fig. 11. Carcinom paratiroidian cu celule principale (HE x 200).

Nucleul are dimensiuni superioare celor din adenoame, cu un pleomorfism variabil dar fără anomalii "izbitoare" şi prezenţa de macronucleoli. Pot fi observate mitoze celulare atipice, hemoragii, modificări microchistice şi zone de necroză. (fig. 11) [6, 8, 12]

Scanned with OKEN Scanner

Schantz şi Castleman (1973) au statuat criteriile majore de diferenţiere dintre adenom şi carcinom: prezenţa mitozelor celulelor glandulare (> 1/10 pe câmp) – considerat cel mai valabil – ca şi a trabeculelor fibroase, invaziei capsulare şi vasculare la care se pot adăuga depozitele secundare ganglionare sau la distanţă (plămân, ficat, oase).[13]

Kameyama (2005) propune o clasificare histologică a acestor tumori în forme "low grade"- puţin invazive şi respectiv "widely grade" - înalt invazive cu evoluţie clinică şi prognostic pe măsură.[15]

De asemenea a fost stabilită şi o clasificare TNM a tumorilor paratiroidiene de mai puţină utilitate practică.

Microscopia electronică relevă modificări nucleare şi mitocondriale semnificative pentru o activitate secretorie crescută – dar fără a le deosebi de cele din adenoame. Sunt astfel evidente atipiile şi diametrul nuclear superior, numărul mare de mitoze, conţinutul superior şi patternul aneuploid al ADN, elemente care fără a face diferenţierea clară de adenoame pot fi predictive pentru un eventual potenţial agresiv şi prognostic sever al tumorii.[16]

Obiectivarea imunohistochimică a prezenţei proteinei retinoblastomului ca şi a antigenului Ki-67 - marker al proliferării celulare - nu aduce argumente superioare pentru prezenţa malignităţii. În schimb aceiaşi cercetare efectuată asupra PTH confirmă originea paratiroidiană a unui carcinom nefuncţional.

De asemenea prezenţa ciclinei 1 (PRAD) oncogenă a fost stabilită în 90% din cancerele paratiroidiene iar mutaţiile genei HRPT2 asociate cu sindromul HPP-tumoră maxilară pot conduce la transformarea malignă a celulelor paratiroidiene. [17-18]

În concluzie, în absenţa elementelor patognomonice – metastazele loco-regionale sau la distanţă – un diagnostic histologic definitiv de carcinom paratiroidian este deseori greu de afirmat.

Bibliografie selectivă

1. **Grimelius L, Akerstrom G, Bondeson L** et al: The role of the pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. World J Surg 1991, 15:698-705.
2. **Roth SI**: Pathology of the parathyroids in hyperparathyroidism. Discussion of recent advances in the anatomy and pathology of the parathyroid glands. Arch Path 1962, 73: 495-510.

Scanned with OKEN Scanner

3. **de Micco C:** Aspects anatomo-pathologiques des hyperparathyroïdismes primaire. In Barbier J. Henry JF L'Hyperparathyroidïsme primaire. Rapport présénté au 93e Congrès Francais de Chirurgie, Paris, Springer-Verlag, 1991: 15-28.
4. **Wolpert HP, Vickery AL Jr, Wang CA:** Functioning cell adenomas of the parathyroid glands. A study of 15 cases. Am J Surg Pathol 1989, 13:500-4.
5. **Baloch ZW, LiVolsi VA:** Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease. Chap 13 in Sternberg S (Ed) Diagnostic Surgical Pathology, Vol II, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999: 557-620.
6. **Carney JA.** Pathology of hyperparathyroidism. A practical approach. Monogr Pathol 1993, 35: 34-62
7. **Harness JK, Ramsburg SR, Nishiyama RH** et al. Multiple adenomas of the parathyroids: do they exist? Arch Surg. 1979, 114: 468-74
8. **DeLellis RA:** Tumors of the parathyroid glands. In Atlas of Tumor Pathology, 3rd Ed, Fasc XIV, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 1992 : 79-83.
9. **Cope O, Keynes WM, Roth SI** et al: Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroid glands: a new entity in the surgery of hyperparathyroidism. Ann Surg 1958, 448: 375-88
10. **Albright, F.; Bloomberg**, E.; **Castleman, B** et al. Hyperparathyroidism Due to Diffuse Hyperplasia of All Parathyroid Glands Rather Than to a Parathyroid Adenoma of One Gland. Clinical Studies on Three Such Cases. Arch Int Med 1934, 54:315-76
11. **Wiseman SM, Rigual NR, Hicks WL JR** et al: Parathyroid carcinoma: a multicenter review of clinicopathologic features and treatment outcomes. Ear Nose Throat J 2004, 83:491-4.
12. **DeLellis RA:** Parathyroid carcinoma: an overview. Adv Anat Pathol 2005, 12:53-61.
13. **Schantz A, Castleman B:** Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. Cancer 1973, 31:600-5.
14. **Fernadez-Ranvier GG, Jensen K, Khanafshar E, et al:** Nonfunctioning parathyroid carcinoma: case report and review of the literature. Endocr Pract 2007, 13: 750-7.
15. **Kameyama K, Takami H:** Proposal for the histological classification of parathyroid carcinoma. Endocrine Pathology 2005, 16: 49-52
16. **Lewis JS Jr:** Parathyroid glands. Chap 21 in Humphrey PA, Dehner LP, Pfeifer JD: The Washington Manual of Surgical Pathology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008: 340-4.
17. **Shattuck TM, Valimaki S, Obara T** et al : Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med 2003, 349: 1722-9
18. **Morrison C, Farrar W, Kneile J:** Molecular classification of parathyroid neoplasia by gene expression profiling. Am J Pathol. 2004, 165: 565-76

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CLINICĂ – SIMPTOMATOLOGIE

Manifestările clinice ale HPP sunt multiple şi variate fiind generate de creşterea secreţiei de PTH şi a corolarului biologic al acesteia – hipercalcemia.

Spectrul clinic şi circumstanţele de descoperire a bolii s-au modificat dramatic odată cu introducerea metodelor de screening biochimic populaţional în anii '70 care a condus - mai ales în ţările dezvoltate - la depistarea unui număr crescut de observaţii (până la 80% din cazuri) cu HPP asimptomatic sau cu exprimare discretă ori înşelătoare.[1-7]

În prezent modul de prezentare al HPP se împarte în forme asimptomatice sau cu simptomatologie minimă - însumând circa 80 % din cazuri – detectate exclusiv biochimic (calcemia atingând maxim 115 mg% sau 2,9 mmol/l – unele cazuri cu calcemie normală şi doar creştere izolată a PTH) şi respectiv forme simptomatice cu manifestări clasice în principal osteoarticulare şi/sau renale.[8-10]

Formele asimptomatice pure presupun prin definiţie absenţa oricărei manifestări legate de creşteri anormale ale nivelului seric al calciului şi/sau PTH – eventualitate care crează o disfuncţie endocrină distinctă, infraclinică cu semne şi simptome subtile, nespecifice – apărute izolat sau asociate - depistate doar de o analiză semiologică insistentă sau precizată retrospectiv. Important este ca in aceste situaţii medicul să evoce şi posibilitatea existenţei unui HPP.[11,12]

O limită biochimică a celor două principale varietăţi poate fi trasată de depăşirea valorilor normale ale calcemiei, creşterile moderate ale PTH neavând o traducere clinică manifestă.

Evoluţia zgomotoasă a unor tulburări redată plastic prin formula "painful bones, renal stones, abdominal groans and psychic moans" (dureri osoase, calculi renali, zgomote abdominale, şi "suspine" psihice), realizează HPP clasic cu manifestări organice dintre care cele osoase şi urinare domină scena clinică prin intensitate şi complicaţii.

Există şi circumstanţe atipice, rare sau izolate de prezentare a acestor bolnavi: fracturi (aparent spontane), colici renale sau hematurie, hiperparatiroidism acut sau suferinţe pancreatice ca şi posibilitatea descoperirii fortuite imagistice: aşa zisele "incidentaloame" paratiroidiene, litiază urinară ori nefrocalcinoză, osteoporoză obiectivată densitometric etc.

În HPP simptomatic manifestările osoase şi cele urinare domină scena clinică, acestora adăugându-li-se cu frecvenţă şi intensitate variabilă tulburări neuropsihice, cardiovasculare şi altele, cu particularităţi legate de sex, vârstă, stări fiziologice sau asocieri morbide.

Majoritatea fenomenelor clinice subiective si obiective au la origine principalele componente fiziopatologice ale hiperfuncţiei paratiroidiene: nivelul crescut al calciului seric si respectiv al PTH (tabel I):

Tabel I. Cauzele principalelor manifestări clinice din HPP

Hipercalcemia

leziuni renale – HTA, urolitiaza, nefrocalcinoza
manifestări psihice: astenie, depresie, delir, comă
manifestări musculare: miastenie, hipotonie, hiporeflectivitate;
manifestări digestive: ulcer gastroduodenal, pancreatită, (?), inapetenţă, constipaţie
modificări oculare: keratopatie în bandă, calcificări în fanta palpebrală
calcificări ectopice, calcifilaxie
criza hipercalcemică (hiperparatiroidismul acut)

Acţiunea directă a PTH

rezorbţie şi demineralizare osoasă, artralgii, dureri, tumori (brune) şi chisturi osoase, fracturi
leziuni renale – HTA, urolitiaza, nefrocalcinoza
ulcer gastroduodenal, pancreatită (?)

Hipercalciurie

poliurie, polidipsie, hipokaliemie

Hipomagneziemie

parestezii

(modificat după [6])

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul osteoarticular ilustrează cel mai spectaculos modificarea tabloului simptomatic în HPP "modern" comparativ cu mențiunile clasice ale bolii.

Osteita fibrochistică descrisă de Recklinghausen, manifestare "fanion" a HPP în prima jumătate a secolului XX, cu o morbiditate și mortalitate semnificativă (datorită totuși și unor grave erori sau întârzieri de interpretare patogenică, diagnostic și tratament), este în prezent practic dispărută în țările dezvoltate, în care incidența e apreciată la doar 2 %.[13] Caracterul istoric al acestor suferințe conduce în mod paradoxal la altă extremă: atunci când este (rar) întâlnit în forma sa pură, diagnosticul de HPP este ultimul evocat!

Bolnava RI de 43 ani este internată cu o stare generală precară, facies suferind, anemie, astenie, dureri osoase și articulare difuze. Obiectiv prezintă precașexie (41 kg/160 cm), atrofie musculară importantă și impotență funcțională a brațului drept și ambelor membre inferioare, consecutivă unor fracturi ale humerusului drept și bazinului survenite succesiv în ultimul an, ortostatismul fiind practic imposibil.

Examenul radiografic al scheletului indică osteoporoză generalizată mai pregnant la nivelul craniului (aspect de sare și piper), vertebrelor lombare, bazinului (cu aspect „în treflă" datorită consolidării vicioase a vechilor fracturi de ram ilio și ischiopubian bilateral) și veche fractură subcapitală a humerusului drept.

Datele paraclinice confirmă anemia dar și o hipercalcemie între 11,8-13,4 mg%, fosforemie: 3-3,2 mg%, calciurie: 300 mg/ 24h, FA: 260-450 ui iar OH prolina: 220-290 mg/24 ore.

Cervical se palpează cu ușurință o formațiune nodulară, fără caracteristici clinice neobișnuite de circa 1,5 cm diametru la nivelul lobului tiroidian drept, scintigrafia obiectivând hipertrofia moderată a acestuia cu o zonă hipofixantă în centru.

Cu diagnosticul de HPP – formă osoasă se intervine chirurgical. Pe fața anterioară a lobului tiroidian drept în care este înglobată, proemină o formațiune de culoare galben cenușie, bine conturată, rotundă, depresibilă de circa 1 cm diametru.

Scanned with OKEN Scanner

Se practică lobectomie tiroidiană dreaptă, formaţiunea menţionată, bine individualizată prezentând o cavitate chistică centrală cu pereţi anfractuoşi şi cu conţinut semilichid incolor.

Examenul histologic la parafină: adenom paratiroidian chistic fără aspecte de degenerare malignă.

Postoperator evoluţie favorabilă cu ameliorare clinică generală şi mai ales a constantelor biochimice, pacienta fiind îndrumată pentru tratament recuperator.

În etapele iniţiale sau formele asimptomatice ale bolii reprezentând majoritatea semnificativă a cazurilor de HPP, tulburările osoase sunt mai mult de ordin structural – reducerea densităţii şi dezorganizarea arhitecturii osoase datorită pierderilor importante de calciu din rezervorul (pool) scheletic neschimbabil al acestui cation. Rezultă o rezorbţie osteoclastică generalizată, acompaniată de transformare fibrovasculară difuză şi remodelare osteoblastică, procese care conduc la demineralizare difuză şi degradare calitativă şi cantitativă în special a osului trabecular.[14,15]

Rarefierea osoasă poate fi definită mai bine densitometric decât clinic, osteopenia constituind o reducere de până la 10 % a densităţii osoase, în timp ce osteoporoza reprezintă o pierdere în jur de 30 % (DXA<2,5) determinând o fragilizare progresivă şi importantă a sistemului osos.

În formele medii de boală se constată o predominanţă a procesului de remodelare, masa osoasă reducându-se datorită rezorbţiei endosteale la nivel cortical în timp ce în osul spongios este conservată (densitatea osoasă scade la nivelul radiusului dar rămâne nemodificată la nivelul vertebrelor sau zonelor metafizare).[13]

Această osteopenie infraclinică tradusă radiologic doar prin hipertransparenţa nonevolutivă a unor zone spongioase a căror densitate se reface însă semnificativ după extirparea cu succes a unui adenom hiperfuncţional chiar în cazul persoanelor la menopauză.

Chiar fără traducere clinică osteoporoza calificată ca o mare "epidemie silenţioasă" este virtual prezentă în toate cazurile de HPP fiind obiectivată de examinările radiologice obişnuite, densitometrie sau prin biopsii osoase.

Scanned with OKEN Scanner

Doar 15 % din bolnavii cu HPP prezintă un sindrom clinic manifest cu suferinţe osoase de regulă aparent izolate şi uneori atipice şi mai rar predominante.[2,6,15]

Durerile osoase reprezintă expresia simptomatică a mobilizării calciului datorită turnoverului osos crescut specific nivelului exagerat al PTH. Ele apar uneori ca manifestări iniţiale ale HPP explicând întârzierea diagnosticului datorită intensităţii moderate şi caracterului pseudoreumatismal iar în evoluţie pot deveni continui, rebele cu exacerbări paroxistice – adevărate "fracturi fără fractură" –, accentuate de palparea sau mobilizarea zonei respective şi calmate în repaus.

Localizarea este de asemenea puţin caracteristică: coloana lombară, bazin, membrele inferioare, durerile putând fi totuşi câteodată difuze.

Se adaugă un risc ridicat, progresiv de producere a fracturilor "spontane" sau apărute după traumatisme minore interesând sediile obişnuite ale acestor leziuni dar şi zonele în care se dezvoltă chisturile osoase specifice bolii. Caracterul recidivant al producerii fracturilor poate fi şi el revelator pentru un diagnostic tardiv.[13]

Datele furnizate de examenul densitometric pot sugera expectanţa privind producerea fracturilor.

Consolidarea este întârziată şi defectuoasă (ameliorându-se însă net după paratiroidectomie - fapt care nu se întâmplă cu alte componente clinice ale HPP) fiind complicată de pseudartroze, dezaxări ale membrelor, cifoză, condensări craniene, reduceri staturale etc.

La palpare pot fi percepute în unele cazuri tumefacţii osoase datorate unor hemoragii subperiostale, calusuri postfracturare ori granuloame reparative voluminoase şi mai ales chisturilor osoase. Acestea din urmă - manifestări tardive ale osteolizei şi conversiei osteoblastelor în osteoclaste ca şi ale rezorbţiei osoase - sunt formaţiuni bine delimitate, rotunde sau ovalare, unice sau multiple, conţinând un lichid brun, seros ori mucoid. Ele sunt alcătuite din stromă fibrocelulară şi zone de hemoragie şi cresc progresiv în volum traversând corticala.[5]

Tumorile brune sau osteoclastoamele reprezintă adevăraţi noduli fibroosteoclastici alcătuiţi din celule omonime multinucleate, gigante, combinate cu elemente conjunctive şi matricea osoasă. Ele sunt prezente frecvent în porţiunile spongioase ale mandibulei – trebuind însă

Scanned with OKEN Scanner

deosebite de leziunile din sindromul ereditar "HPP-tumoră maxilară" dar şi la nivelul coastelor sau oaselor lungi.[14]

În alte situaţii se produce o decalcifiere a rebordului alveolar al maxilarelor cu dispariţia laminei dura care conduce la o cădere prematură a dinţilor.

Manifestările articulare se suprapun clinic şi lezional pe cele ale metafizelor adiacente. Sunt descrise dureri şi fenomene inflamatorii pseudoreumatismale sau revărsate articulare. Au loc depuneri calcice (pirofosfaţi) şi de cristale de apatită la nivelul capsulei articulare, sinovialei, cartilajului hialin şi fibros, tendoanelor şi ligamentelor.

Radiologic se descriu rezorbţii subcondrale, pensări, geode si condrocalcinoză. Cele mai frecvente astfel de imagini se întâlnesc la nivelul articulaţiilor genunchiului, cotului, umerilor, simfizei pubiene şi discurilor intervertebrale. [15]

Sunt raportate şi cazuri de HPP asociate cu chondrocalcinoză (pseudogută) în care se descriu atacuri severe apărute postoperator.

În evoluţie leziunile articulare asociate cu cele osoase conduc la disfuncţii progresive, anchiloze, deformări pseudotumorale şi invalidităţi permanente.

Manifestările renale, consecinţe directe ale efectelor combinate ale hipercalcemiei şi secreţiei exagerate de PTH asupra aparatului urinar rămân cele mai întâlnite semne şi simptome ale HPP, atât în formele oligosimptomatice cât şi în cele istorice – fiind deseori principala "cheie" diagnostică. [16-18]

Interesarea renală prezentă clasic la 60-70 % din bolnavi, este redusă în prezent - datorită diagnosticului precoce al sindromului - la doar 10-20 procente, în numeroase situaţii aceste manifestări lipsind cu desavârşire.

Ca şi alte tulburări , efectele renale din HPP depind de intensitatea şi vechimea afecţiunii şi includ atât componente funcţionale cât şi organice.

Atingerea funcţională este complexă şi se caracterizează prin reducerea fluxului plasmatic renal şi a capacităţii de concentrare a urinii determinând poliurie moderată hipotonă (~ 3 l/24 ore cu osmolaritate < 250 mOsm/kg H_2O).

Scanned with OKEN Scanner

Poliuria se asociază cu senzaţie de sete şi polidipsie care în evoluţie poate lua aspectul unui adevărat diabet insipid nefrogen prezentând în stadii avansate deshidratare şi insuficienţă renală.

Se adaugă în grade diferite tulburări umorale de tipul hipercalciurie (în 40% din cazuri), hiperfosfatemie, acidoză hipocloremică şi creşterea fracţiei nefrogene a cAMP. Ulterior sunt afectate funcţiile tubulare renale cu acidoză tubulară, aminoacidurie şi glicozurie. O reducere inexplicabilă a clearance-ului creatininei poate fi de asemenea o cauză favorizantă a suferinţei renale.

Leziunile organice sunt determinate de ignorarea diagnosticului şi evoluţia prelungit "asimptomatică" a hipercalcemiei care conduc la afectarea parenchimului renal, necroza epiteliului tubular, nefropatie interstiţială iar pe de altă parte de prezenţa litiazei urinare şi nefrocalcinozei.

Bolnavul BG de 52 ani prezintă o adevărată „odisee" chirurgicală: rezecţie gastrică pentru perforaţie ulceroasă (la 21 ani), două episoade de pancreatită acută (pentru unul fiind operat – necrectomie şi drenaj - la 26 ani) şi în continuare în decursul a 12 ani dezvoltă o litiază urinară bilaterală multirecidivată pentru care suferă nu mai puţin de şase pielo sau ureterolitotomii pe dreapta şi patru de partea stângă. În final la 37 ani o recidivă coraliformă voluminoasă stângă conduce la nefrectomie. La 42 ani, vârstă la care preluăm bolnavul, acesta prezenta un calcul coraliform pe rinichiul restant cu insuficienţă renală cronică (uree: 75-138 mg%, creatinină: 2,8-4,3mg%). Clinic acuză astenie, somnolenţă, dureri osoase generalizate, edeme şi prurit. Calcemie: 120mg %, FA: 49 ui, OH prolina urinară: 90mg/24h. Ecografia: imagine de adenom paratiroidian inferior drept.

Anamneza mai relevă două surori cu urolitiază dintre care una operată de adenom paratiroidian (HPP familial?).

La intervenţie adenom inferior drept de 1,5x1,0x0,7cm (6g) confirmat histopatologic.

Evoluţie simplă. Rezolvarea minim invazivă a calculului fără recidivă şi ameliorarea evidentă a disfuncţiei renale stabilă la 1 şi 5 ani postoperator.

Dacă un procentaj variabil dintre bolnavii cu HPP dezvoltă litiază urinară un număr mult mai redus – între 2-10% dintre litiazici

Scanned with OKEN Scanner

(excluzându-i pe cei cu calculi de acid uric sau cistină) – prezintă adenoame sau hiperplazii paratiroidiene. În ţara noastră HPP este menţionat rar ca o cauză de litiază renală – 0,2% (Proca 1983).[19, 20]

Cauza predispoziţiei pentru litiază la unii pacienţi este necunoscută sugerându-se că polimorfismul genei receptorilor de calciu poate constitui un factor patogenic.[21, 22]

Litiaza urinară din HPP prezintă anumite caracteristici morfoclinice şi evolutive care o deosebesc de varietatea obişnuită, idiopatică: apariţia la vârste tinere, forme multiple, bilaterale, recidivante şi prezenţa nefrocalcinozei. (fig. 16, 17.)[23, 24]

Compoziţia chimică a calculilor din HPP nu se deosebeşte de cea din litiaza banală, ei fiind constituiţi din oxalat de calciu pur sau în amestec cu fosfat de calciu existând mai rar şi calculi formaţi doar din fosfat de calciu.

Din punct de vedere clinic, litiaza propriu-zisă caliceală, bazinetală sau ureterală se prezintă cu aceleaşi manifestări din urolitiaza obişnuită – colică nefretică, dureri lombare, hematurie - şi aceeaşi evoluţie cu eliminări spontane, creştere progresivă de volum (de la calculi mici, unici, până la depuneri coraliforme bilaterale), asociere cu infecţia urinară şi în final cu alterare morfofuncţională renală.

Intensitatea manifestărilor urinare este proporţională cu vechimea şi nivelul hipercalcemiei. De asemenea leziunile renale sunt mai accentuate la bolnavii care au şi modificări scheletice asociate. În sfirşit - aşa cum am subliniat mai sus - există o tendinţă mai ridicată la recidivă sau afectare bilaterală după eliminarea spontană, prin act chirurgical sau litotriţie extracorporeală a calculilor.

Aspectul radiologic al litiazei urinare din HPP nu este semnificativ diferit de calculii nonparatiroidieni. Sugestivă pentru hiperfuncţia paratiroidiană reală este gruparea calculilor în jurul unuia sau mai multor calice precum şi ocuparea acestora de către calculi unici. În cazuri avansate cu leziuni osoase coexistente se descriu calculi coraliformi realizând un mulaj pielocaliceal bilateral.

Secvenţa terapeutică în HPP asociat cu calculoză urinară presupune ca prim timp obligatoriu exereza ţesutului paratiroidian hiperactiv pentru a restaura homeostazia calcică, o intervenţie iniţială pentru litiază putând determina în unele cazuri declanşarea crizei hiperparatiroidiene.[21]

Scanned with OKEN Scanner

Nefrocalcinoza reprezintă o calcificare difuză, parţială sau totală, a piramidelor renale uni sau frecvent bilaterală. Radiografiile renale simple obiectivează agregate radioopace multiple de dimensiuni reduse (câţiva milimetri) dispuse în principal în zona medulară dar putând interesa şi corticala (fig. 17). HPP se inscrie între alte cauze posibile de nefrocalcinoză ca acidoza tubulară renală, pielo şi glomerulonefritele, rinichiul „în burete" hipercalciuria idiopatică şi sindromul lapte-alcaline stând la originea a circa 25% din cazuri. Evoluţia este insidioasă, deseori asimptomatică, fiind descoperită fortuit sau cu dureri lombare necaracteristice până la veritabile colici, hematurie şi eliminarea spontană de calculi. Unele dintre manifestări pot fi împrumutate de la o litiază asociată, eventualitate rar semnalată. Descoperirea nefrocalcinozei impune investigarea unui posibil HPP asociat dar după tratamentul acestuia posibilităţile terapeutice asupra calcificărilor difuze renale sunt nule, funcţia renală deteriorându-se ireversibil. [25, 26]

Manifestările cardiovasculare sunt precoce şi variate căpătând propria identitate evolutivă şi afectând major prognosticul. Studii consacrate (Helstrom 1962) au demonstrat incidenţa crescută a acuzelor subiective - eretism cardiac, dureri precordiale - dar şi a tahicardiei, tulburărilor de ritm, modificărilor segmentului QT şi mai ales a hipertensiunii arteriale, prezentă în 30-50 % din observaţiile de HPP. [27] Asocierea HPP-HTA are o patogenie mixtă şi evoluţie independentă. De semnalat şi valorile exagerate ale TA datorate feocromocitomului prezent în NEM II.

Cercetări recente au indicat la pacienţii cu HPP simptomatic o mortalitate ridicată şi prematură prin cauze cardiovasculare (stroke, infarct sau insuficienţă cardiacă acută) asociate cu HTA, tulburări ale sistemului renină-angiotensină şi modificări funcţionale şi structurale ale pereţilor vasculari – calcificări şi hipertrofie ventriculară stângă. S-a constatat de asemenea o creştere semnificativă a mortalităţii înainte de practicarea unei paratiroidectomii la pacienţii cu HPP asimptomatic sau cu manifestări clinice sau bioumorale minore.[28,29]

PTH stimulează celulele netede ale musculaturii vasculare, creşte nivelul intracelular al cAMP şi reduce aportul de calciu având proprietăţi vasodilatatoare. În plus hormonul are efecte asupra celulelor endoteliale, produce îngroşarea tunicilor medie şi intimă ale peretelui carotidian în

Scanned with OKEN Scanner

timp ce peptidele legate de PTH acţionează ca mediatori para şi autocrini asupra inimii influenţând prin efecte crono şi miotrope cardiomiocitele.

Hipertrofia ventriculară stângă apare independent de asocierea cu HTA şi se reduce lent postoperator. Funcţia sistolică nu pare să fie afectată în timp ce funcţia diastolică prezintă un deficit al umplerii şi relaxării – elemente care trebuie însă atent interpretate.[30,31]

Posibil dar mai puţin demonstrat este rolul calciului - chiar în creşteri serice medii – în producerea infarctului miocardic şi a morţii subite. Cu toate acestea paratiroidectomia precoce - înainte ca nivelul calcemiei să atingă valori ridicate - reduce procentajul acestor complicaţii.[30]

Calcificările vasculare şi mai ales cele valvulare determină per se o întreagă patologie cu potenţial complicativ deosebit.

Manifestările digestive din HPP sunt frecvente şi banale : anorexie, epigastralgii, greţuri, vărsături, constipaţie etc. Lipsa de specificitate a acestor simptome conduce în numeroase cazuri la consulturi repetate şi evocarea altor etiologii fapt care presupune că apariţia şi mai ales persistenţa lor să impună în final şi eliminarea unei cauze endocrine.

Coexistenţa HPP cu boala ulceroasă şi respectiv cu diverse forme anatomoclinice de pancreatită, ambele considerate în mod tradiţional adevărate "chei diagnostice", prezintă actualmente în majoritatea situaţiilor, un caracter mai mult sau mai puţin fortuit.[32.]

Simptomatologia dispeptică şi dureroasă şi mai ales boala ulceroasă în forme complicate (hemoragii, perforaţii) ca şi remiterea acestora după exereza unor leziuni paratiroidiene, a fost menţionată în statistici mai vechi cu o incidenţă de 7 – 10 % din cazuri postulându-se o relaţie de cauzalitate.[33] Mai mult unele cercetări au stabilit efectul stimulant al hipercalcemiei asupra receptorilor sensibili la calciu din membrana celulelor parietale gastrice cu creşterea debitului acid bazal şi chiar privind fixarea helicobacter pylori pe acelasi epiteliu.[34] Cu toate acestea în prezent rolul hiperfuncţiei paratiroidiene în determinismul bolii ulceroase este exclus. Existenţa totuşi a unui ulcer refractar la tratament sau multiplu complicat ridică problema integrării acestuia într-un sindrom Zollinger-Ellison din cadrul unei NEM I, necesitând explorări suplimentare. În 40% din aceste cazuri sunt prezente gastrinoame clinic aparente, deci şi ulcer

Scanned with OKEN Scanner

peptic consecutiv raportându-se ameliorarea simptomatologiei digestive după paratiroidectomie.[35]

Literatura anilor '60-'70 menţiona de asemenea hiperparatiroidismul - mai ales formele acute, cele familiale sau produse de un carcinom al glandei - în etiologia a 2,9-13 % din observaţiile de pancreatită acută.[36]

În prezent implicarea HPP în apariţia diverselor suferinţe pancreatice este exclusă sau admisă doar într-un procentaj restrâns– circa 1,5% din cazuri.[37]

Circumstanţele coexistenţei HPP cu suferinţele pancreatice sunt multiple (Pyrah 1966).[17] Astfel au fost descrise episoade de pancreatită acută gravă sau recidivantă care nu mai reapar după îndepărtarea leziunii paratiroidiene. Pancreatita acută se poate instala şi ca o complicaţie a paratiroidectomiei chiar în cazul unui HP renal. De asemenea hiperfuncţia paratiroidiană se poate asocia cu apariţia unui pseudochist pancreatic, a unei pancreatite cronice recidivante sau litiaze pancreatice.[37-39]

În patogenia acestor asocieri este acceptat efectul hipercalcemiei asupra activării tripsinogenului în tripsină declanşând autodigestia glandulară. Se adaugă efectele vaso şi ductoconstrictoare care favorizează acumularea de depozite obstructive în canalele pancreatice. Este admisă şi o acţiune directă a PTH.

Pe de altă parte în pancreatita acută prin combinarea sărurilor de calciu cu acizii graşi eliberaţi prin procesul de lipoliză, nivelul calciului seric scade dramatic constituind un marker important - inclus în scala Ranson - al evoluţiei şi gravităţii bolii.

Manifestările psihocognitive şi neurologice îmbracă aspecte polimorfe dar de intensitate progresivă, în relaţie proporţională cu gravitatea HPP. Analiza semiologică a acestora nu este totdeauna facilă, etichetări diagnostice eronate în serviciile de psihiatrie amânând în nu puţine cazuri stabilirea etiologiei endocrine a acestor suferinţe.

Bolnava RE 50 ani cu repetate internări la clinica de psihiatrie pentru sindrom bipolar – tratat intermitent cu litiu – este transferată în serviciul nostru pentru litiază urinară şi hipercalcemie. Clinic prezintă un nodul cervical paramedian drept de cca 1,5 cm diametru care se identifică şi extirpă cu uşurinţă sub anestezie locală. Histologic – adenom paratiroidian cu celule principale cântărind 5g. Evoluţie postoperatorie favorabilă cu

Scanned with OKEN Scanner

normalizare bioumorală şi ameliorare clinică atât din punct de vedere urinar cât şi psihic.

Astfel sunt menţionate instabilitatea emoţională, starea permanentă de hiperactivitate şi agitaţie contrastând cu fenomenele depresive şi psihastenice care ajung la stări apatice sau melancolice cu tulburări de concentrare şi memorie, somn şi chiar caracteriale.

Se adaugă cefalee rebelă la tratamentul uzual, fatigabilitate extremă, parestezii şi mialgii. Astenia musculară este un simptom caracteristic, precoce şi intens dominând uneori scena clinică. Scade forţa şi tonusul muscular la nivelul membrelor şi centurilor, totodată fiind înregistrate laxitate ligamentară şi articulară, modificări ale reflectivităţii tendinoase şi tulburări de statică sau mers.[40-42]

La nivelul organelor de simţ sunt semnalate reducerea acuităţii vizuale cu edem papilar la examenul fundului de ochi şi hipoacuzie.

Patogenia acestor tulburări rămâne necunoscută, fiind sugerată influenţa directă a concentraţiei crescute a calciului la nivelul sistemului nervos central. Corectarea HPP cu reducerea valorilor calcemiei conduce frecvent la retrocedarea acestei simptomatologii. Ponderea fenomenelor neuropsihice recomandă dozarea sistematică a calcemiei în mediu psihiatric (Kraimps – 1991).[5]

Manifestări diverse.

- Modificări oculare frecvent descrise sunt: congestia palpebrală, şi conjuctivală prezenţa de calcificări în fanta palpebrală şi keratopatia „în bandă".[43 - 46]
- Miastenia menţionată mai sus impune şi o investigaţie de rutină a echilibrului fosfocalcic.[47]
- Efectele catabolice ale PTH asupra ţesutului conjunctiv se traduc prin apariţia de hernii sau eventraţii postoperatorii, varice, hemoroizi, etc.
- Prezenţa de calcificări ectopice (părţi moi, arteriole – mediocalcoză, timpanice etc) şi a calcifilaxiei, în general legate de existenţa modificărilor macroscopice osoase, este rar menţionată.[48,49]
- S-au făcut de asemenea încercări de a lega HPP de intoleranţa la hidrocarbonate şi diabetul franc, fără a putea stabili o incidenţă semnificativă a acestei asocieri.[50-52]
- O corelaţie interesantă a fost efectuată între deficienţa vitaminei D şi manifestările clinice ale HPP care apar mai severe în acest context.

Scanned with OKEN Scanner

Consecința logică a acestei ipoteze este compensarea nivelelor scăzute ale vitaminei fapt care conduce la un control mai eficient al hiperfuncției glandulare. Administrarea unor doze ridicate de vitamină D_3 – chiar în forme medii de HPP – reduce nivelul PTH fără a modifica însă calcemia, neoferind astfel un indiciu clar al eficacității acestei terapii.[54]

- În sfârșit, au fost descrise rare observații de asociere a HPP cu guta (Scott - 1964)[55]. Leziunile renale din hiperfuncția paratiroidiană pot influența secreția acidului uric și determina hiperuricemie dar dovezile clinice și experimentale sunt neconcludente pentru a putea dovedi o legătură patogenică între cele două suferințe. Mai consistentă este coexistența cu pseudoguta (chondrocalcinoza) ale cărei manifestări pot fi exacerbate postoperator.[55-57]
- Tumora cervicală este rareori prezentă și numai în situațiile unor dimensiuni mai mari ale adenomului sau carcinomului paratiroidian.

Hiperparatiroidismul "asimptomatic", hiperparatiroidismul normocalcemic.

Introducerea în țările dezvoltate a screeningului multicentric a condus atât la creșterea semnificativă a incidenței cât și la modificarea profundă a spectrului clinic al HPP. Astfel în prezent formele cu simptomatologie clasică sunt rar întâlnite, majoritatea cazurilor fiind oligo sau chiar asimptomatice cu diagnostic întâmplător.

Hiperparatiroidismul asimptomatic este considerat o varietate precoce de hiperfuncție paratiroidiană determinată cel mai adesea de un adenom al glandei care evoluează în două etape, a căror traducere este mai mult biologică.

În prima dintre acestea este vorba de o creștere moderată dar prelungită uneori pentru numeroși ani a valorilor PTH dar cu nivele normale ale calcemiei.[58,59]

Noțiunea de hiperparatiroidism normocalcemic a anilor '70 (Wills) descria o variantă în care hiperfuncția paratiroidiană era "aparentă dar nu reală", bolnavii prezentând hipercalciurie în contextul unei urolitiaze dar și a măsurării deficitare în epocă a PTH.[58]

Actualmente se consideră că această categorie de pacienți prezintă o prevalență a fragmentului larg (7 – 84) al PTH care reduce nivelul calciului seric antagonizând acțiunea hipercalcemiantă a moleculelor hormonului

Scanned with OKEN Scanner

paratiroidian intact (1 – 84) PTH. De asemenea este luată în considerație o rezistență la PTH sau o anomalie primară a receptorilor de calciu.

În cea de doua etapă – instalată după perioade lungi de observație – bolnavii prezintă creşteri progresive ale nivelului calcemiei dar în continuare cu traducere simptomatică minoră – aşa-zisul HPP "subclinic" care poate evolua în final către formele caracteristice de boală. Numeroase observații din această categorie prezintă totuşi la o anamneză obstinată astenie, fatigabilitate, lipsă de concentrare, modificări comportamentale şi ale somnului, tulburări ignorate de pacienți sau atribuite menopauzei ori senescenței.[58]

Obiectiv, în afara identificării imagistice – şi aceasta uneori incidentală – a formațiunii paratiroidiene, se poate constata o reducere a densității osoase la nivelul coloanei lombare sau extremității inferioare a radiusului, teritorii vulnerabile la acțiunea catabolică a PTH. Se adaugă modificări ale indicelui masei corporale, profilului lipidelor aterogene şi ale metabolismului glucidic iar în perspectivă hipertrofie ventriculară stângă cu risc de tulburări de ritm.

Aceste varietăți "biologice" de HPP trebuie deosebite de unele forme de hiperparatiroidism secundar prin deficiența vitaminei D - hipercalcemia hipocalciurică familială, condiție în care hipersecreția de PTH este compensatorie.

Totuşi HPP real asimptomatic este rar fiind estimat la doar 2-5% din pacienți. HPP "asimptomatic" - normocalcemic sau nu - poate beneficia datorită caracterului clinic staționar de o perioadă de supraveghere şi tratament medical (profilactic ?) deşi o recentă conferință de consens NIH (2002), a modificat limitele a cel puțin două indicații ale paratiroidectomiei în aceste cazuri (creşterea calcemiei cu doar 1 mg față de 1,6 mg/dl şi respectiv reducerea densității osoase la nivelul radiusului sub 2,5) optând pentru o atitudine mai intervenționistă.[61-63]

Un adenom paratiroidian nonfuncțional a fost descoperit incidental la bolnava GC de 22 ani operată pentru guşă polinodulară voluminoasă cu insinuare retrosternală. În cadrul structurii polimacronodulare un „nodul" plonjant retrosternal de circa 1,5 cm diametru dispus ca o calotă adiacentă polului inferior stâng al tiroidei s-a dovedit a fi la examenul histologic un adenom paratiroidian cu celule principale. Pacienta nu prezenta manifestări

Scanned with OKEN Scanner

clinice şi biologice nici de tirotoxicoză nici de hiperfuncţie paratiroidiană (Ca preoperator: 9,8 mg%), indicaţia operatorie fiind formulată pentru volumul şi caracterul plonjant al hipertrofiei tiroidiene (150 g).

Hiperparatiroidismul ereditar (familial).

Sora bolnavului operat de Mandl prezenta osteită fibrochistică localizată, manifestarea fiind însă izolată. Goldman si Smith introduc în 1936 noţiunea de HPP familial publicând cazurile apărute la o fată de 17 ani şi la fratele acesteia de 23 ani.[64]

Reprezentând circa 10 – 20% din totalul observaţiilor de HPP, formele familiale alcătuesc un grup heterogen de entităţi cu defecte genetice şi prezentare clinică diversă asociind deseori şi alte leziuni sau endocrinopatii.

Ancheta familială (câteodată retrospectivă) şi diagnosticul acurat – inclusiv cel genetic - conduc la o incadrare nosologică corespunzătoare permiţând formularea unei indicaţii şi chiar tehnici chirurgicale adecvate atât pentru leziunile paratiroidiene cât şi pentru componentele patologice asociate ca şi evitarea unui act operator nenecesar.[65,66]

Observaţiile familiale apar de regulă mai precoce comparativ cu cazurile sporadice şi sunt în general produse de hiperplazia celulelor paratiroidiene mai rar fiind descrise şi adenoame şi chiar cancere ale acestor glande. Ele pot fi transmise autosomal dominant şi mai rar recesiv.[67]

Tratamentul diferă în funcţie de caracterele sindromului care trebuie precizat înainte de decizia chirurgicală, scopul acestuia fiind obţinerea şi menţinerea normocalcemiei pentru o perioadă cât mai îndelungată evitând hipocalcemia iatrogenă sau alte complicaţii.

Hiperparatiroidismul familial poate apare izolat sau ca o componentă a NEM.[68]

Hiperparatiroidismul familial izolat (non NEM), condiţie ereditară rar întâlnită – circa 100 familii descrise în literatură –, transmisă autosomal dominant şi caracterizată prin polimorfism genetic şi clinic, hipercalcemie, iPTH mult crescut şi leziuni izolate paratiroidiene fără interesarea altor ţesuturi endocrine.

Scanned with OKEN Scanner

Unii cercetători consideră această suferință ca expresia unui stadiu precoce sau o variantă alelică a sindroamelor NEM 1 și HRPT-JT. Astfel dacă numeroase familii nu prezintă mutații identificabile în unele situații sunt prezente mutații ale genelor NEM 1, receptorilor de calciu (CaR) sau HRPT2 și mai recent CDKN1B (cyclin dependent kinase inibitor 1B) și AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein).[69,70]

Familiile cu mutații ale genelor NEM 1 au ca suport hiperplazia glandulară și prezintă hipercalcemie și sindrom clinic moderat în timp ce la cele cu mutații ale genelor HRPT2 alura clinică și bioumorală este semnificativ mai severă asociind și risc de cancer paratiroidian.[69,70]

Fenomenele clinice apar cu 10 ani mai precoce decât în HPP „sporadic" asociind semne urinare (polidipsie, poliurie), constipație, manifestări nervoase, complicații ale hipercalcemiei (osoase, urolitiază) și valori ridicate ale calciului seric și iPTH. Diagnosticul este precizat prin detectarea patologiei endocrine și alcătuirea hărții genetice la rudele de gradul unu al cazurilor de HPP familial.

Exerezele recomandate în cele două varietăți sunt diferite funcție de caracteristicile clinice și mutațiile genetice: conservatoare, tip paratiroidectomie subtotală sau totală cu autotransplant în varianta apropiată de NEM 1 și rezecția doar a glandelor macroscopic modificate sau dimpotrivă paratiroidectomie radicală și hemitiroidectomie pentru virtuala leziune canceroasă în varianta apropiată de HRTP-JT. Tendința la persistență sau recidivă în aceste observații este ridicată.

Neoplazia endocrină multiplă tip 1 (NEM 1) sau sindromul Wermer (1954) contituie un prototip de cancer mendelian și asociază tumori ale paratiroidei, pancreasului și hipofizei (glandei pituitare – cei trei „P") și mai rar carcinoide ale tubului digestiv, lipoame, adenoame ale tiroidei sau suprarenalei, angiomiolipoame, tumori timice – realizând peste 20 combinații ale acestora.[71]

Sindromul are o prevalență rară, estimată la un caz la 10^4 – 10^5 indivizi și este transmis autosomal dominant cu un grad înalt de penetrație fapt care impune o evaluare diagnostică amănunțită la toți componenții familiilor în care a fost descoperit un caz de NEM 1 ca și la purtătorii de tumori ale pancreasului endocrin sau hipofizei anterioare.[71,72]

Scanned with OKEN Scanner

NEM 1 este determinată de mutaţii multiple ale genei omonime situate pe braţul lung al cromozomului 11q13 care inactivează funcţiile propriului produs – menina – proteina cromozomială 11(locus 11q13) cu acţiune tumor supresoare prin controlul diviziunii şi creşterii celulelor endocrine.[73]

Hiperparatiroidismul este prima şi cea mai importantă componentă endocrină întâlnită în 85-95% din observaţiile de NEM 1 depistate activ sau la necropsie, fiind deja manifest în momentul în care leziunile pancreatice sau hipofizare îşi semnalează existenţa. De regulă descoperirea hiperfuncţiei paratiroidiene este concomitentă cu stabilirea diagnosticului de NEM 1 şi se produce în mod egal la pacienţi de ambele sexe, cel mai adesea cu vârste cuprinse între 20 - 30 ani.

Moderată ca expresie simptomatică hiperfuncţia paratiroidiană se traduce prin astenie, nervozitate, tulburări dispeptice, poliurie şi chiar litiază urinară, osteoartralgii şi fenomene psihonevrotice, asociate cu valori ale calcemiei şi PTH peste cele normale.

Manifestările pot fi depăşite ca importanţă sau intricate cu cele ale altor componente ale sindromului, unele cu evoluţie malignă.

Componenta pancreatică (30 - 80 % din cazuri) include în primul rând redutabilul sindrom Zollinger-Ellison, tumoră a celulelor insulare pancreatice cu producere exagerată de gastrină şi generarea unor leziuni ulceroase refractare la tratament şi cu tendinţă crescută la recidive şi complicaţii. Denumite şi gastrinoame aceste tumori răspund spectacular la terapia cu inhibitori de pompă protonică. Mai rar sunt întâlnite insulinoame, glucagonoame, somatostatinoame sau VIPoame, toate tumori de resort chirurgical.

Componenta hipofizară (prolactinom) este menţionată în 10 - 65 % din cazuri în timp ce celelalte leziuni sunt mai rar semnalate(suprarenala-36 %, tiroida-24 %) fiind şi mai puţin pregnante din punct de vedere clinic.

Diagnosticul include o analiză atentă a manifestărilor clinice extrem de variate determinate de asincronia instalării componentelor sindromului sau tratamentului reuşit al unora din acestea dar şi o explorare extinsă genetică şi a diverşilor markeri biologici. [73]

Pentru leziunile paratiroidiene sunt practicate fie ablaţia a trei glande şi jumătate din cea de a patra, fie exereza totală (completată de cea a timusului) cu autotransplant imediat sau cu ţesut crioprezervat.

Scanned with OKEN Scanner

Postoperator sunt frecvent menţionate atât persistenţa şi recidivele după prima procedură în 10-30% din cazuri cât şi hipoparatiroidismul în 5-6% din observaţii după cea de-a doua. În observaţiile cu hipercalcemie persistentă sau recurentă postoperator este indicat tratamentul medical. Paratiroidectomia trebuie să preceadă orice gest terapeutic asupra celorlalte componente ale neoplaziei a căror excizie poate fi uneori necesară.[73,74]

Neoplazia endocrină multiplă tip II în varianta A (sindromul Sipple – 1961), reuneşte în afara cancerului medular tiroidian (CMT) – leziunea dominantă din punct de vedere clinic şi prognostic, prezentă în toate observaţiile – feocromocitomul (în 50 % din cazuri) şi hiperpara - tiroidismul (în 15 - 30 % din cazuri). Componenta paratiroidiană este întâlnită rar în varianta B a NEM II.[75,76]

Sindromul este un cancer familial de asemenea cu transmisie autosomal dominantă şi cu un grad înalt de penetrare dar cu o expresivitate variabilă. Are la origine mutaţii ale protooncogenei RET localizată în cromozomul 10 care codifică o glicoproteină înrudită cu kinazele receptoare de tirozină – cu expresie pe elementele celulare derivate din creasta neurală: celulele C din tiroidă, cele cromafine sau paratiroidiene.

Markerul tumoral de certitudine al CMT – tirocalcitonina – depistat în concentraţii anormale este cel care atrage atenţia în majoritatea situaţiilor asupra posibilităţii existenţei unei NEM II A şi chiar indică efectuarea precoce a unei tiroidectomii totale profilactice cu posibil efect curativ asupra cancerului tiroidian cu celule C. Eventuala hiperplazie paratiroidiană poate fi concomitent tratată reductiv.[76]

Feocromocitomul domină uneori scena clinică şi are prioritate în extirpare. În alte situaţii suprarenalectomia - uni sau bilaterală – clasică sau minim invazivă – poate fi efectuată la un interval rezonabil după diagnosticul şi cura chirurgicală a unui CMT.

Alături de acest "tandem" endocrin de prognostic sever, participarea paratiroidiană este mai puţin exprimată clinic, cel mai adesea sub forma unei litiaze urinare, hipercalcemia fiind cea care atrage atenţia asupra acestei componente.

Scanned with OKEN Scanner

Exereza paratiroidiană de preferat practicată în acelaşi timp cu cea a CMT, se subordonează comandamentelor tiroidectomiei totale şi eventualelor gesturi ganglionare. Majoritatea autorilor recomandă ridicarea doar a paratiroidelor macroscopic modificate în timp ce alţii opiniază pentru o paratiroidectomie totală cu autotransplant imediat. [76-79]

Existenţa unei NEM prezentă în 2% din cazurile de HPP trebuie evocată totdeauna la pacienţii tineri cu anchetă familială pozitivă, interesare multiglandulară cu aspect hiperplazic sau recidive postchirurgicale. Se practică dozarea markerilor specifici (gastrina, glucoza, insulina, polipeptidele P pentru NEM 1 respectiv calcitonina, meta şi normetanefrina urinară – completată de studiul genetic – menina, RET etc în NEM 2.[77-79]

Sindromul HPP-tumoră (brună) de maxilar (Jaw tumor – JT) descris iniţial de Jackson (1958) apare de asemenea ca o dezordine autosomal dominantă distinctă genetic şi clinic de NEM şi alte endocrinopatii. Este produs de o mutaţie genetică supresivă a HRPT2 pe cromozomul 1q 25-q 31 care codifică parafibromina, o proteină cu posibile efecte antiproliferative. [80,81]

Rar întâlnit HPP-JT asociază hiperparatiroidism apărând predominant la femei (raport 2/1 cu sexul masculin) de vârstă tânără, produs de un adenom – uneori multiplu – şi în 10-30% de un carcinom paratiroidian, cu fibroame osifiante ale mandibulei (sau maxilarului) şi chisturi ori hamartoame renale sau chiar tumori Wilms.

Tumorile maxilare sunt alcătuite din os trabecular şi stromă fibrocelulară conţinând macrofage pigmentate cu hemosiderină şi celule gigante multinucleate. Pot apare asincron cu HPP fiind tratate separat de specialişti în chirurgie maxilo-facială sau alteori confundate cu tumorile brune osteoclastice din HPP. [81]

Extirparea adenomului paratiroidian determină deseori regresia mai mult sau mai puţin completă a acestor leziuni care în situaţia când produc asimetrii şi desfigurări sau afectează rezistenţa osului trebuie operate în mediu specializat.

Hiperparatiroidismul sever la nou născuţi este excepţional semnalat în prima săptămână de viaţă şi se datorează unei transmiteri

Scanned with OKEN Scanner

autosomal dominante şi uneori mutaţiilor inhibitorii ale genei receptorilor de calciu (CaR) localizate pe cromozomul 3q13.3-q21. De regulă sunt hiperplazii glandulare importante care determină hipercalcemie severă, hipermagneziemie, creşteri ale concentraţiei PTH circulant şi hipocalciurie relativă, tulburări de nutriţie, anomalii scheletice cu demineralizare, osteitis fibrosa, fracturi precoce şi deformaţii corporale importante uneori cu evoluţie fatală. Totuşi unele observaţii pot avea o autolimitare evolutivă ceea ce indică aplicarea în primă intenţie, în toate cazurile, a unui tratament medical energic urmat de o paratiroidectomie precoce care poate aduce supravieţuiri. [82]

În sfârşit un alt sindrom hipercalcemic dar de origine nonparatiroidiană – de asemenea cu caracter ereditar - **hipercalcemia familială hipocalciurică** (benignă , sindromul Marx), este o afecţiune cu transmisie autosomal dominantă, cu penetranţă ridicată cauzată de mutaţiile receptorilor de calciu la nivel renal care provoacă insensibilitatea celulelor paratiroidiene la acest ion. Se caracterizează prin hipercalcemie moderată şi hipocalciurie relativă. [83]

Sindromul este descoperit de regulă incidental la copii asimptomatici care prezintă creşteri ale valorilor serice ale calciului, magneziului şi PTH. La nivel renal se produc creşteri ale calciului tubular şi ale reabsorbţiei magneziului în timp ce calciuria rămâne nemodificată. Diferenţierea de HPP se face prin ancheta familială, absenţa simptomelor şi prezenţa în 25% din cazuri a hipocalciuriei (raportul clearance calciu/clearance creatinină < 0,01). [84]

Hipercalcemia persistă toată viaţa chiar şi după o eventuală paratiroidectomie (total contraindicată în aceste cazuri).

Bibliografie selectivă

1. **Riddick FA Jr, Reiss E**: Hyperparathyroidism; Analysis of Recent Experiences, Clinical Spectrum and Diagnostic Tests. Ann Int Med 1962, 56:183-97.
2. **Mundy CR, Cove DH, Fisken R**: Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. Lancet 1980, 1:1317-20.
3. **Nikkila M, Saamslo J, Korvula TA**: Clinical and biochemical features in primary hyperparathyroidism. Surgery 1989, 105;148-53.
4. **Ljunghall S, Hellman P, Rastad J** et al: Primary hyperparathyroidism: epidemiology, diagnosis and clinical picture. World J Surg 1991, 15:681-7.

Scanned with OKEN Scanner

5. **Kraimps JL, Barbier J**: Aspects cliniques de l'hyperparathyroïdisme primaire.In Barbier J, Henry JF; L'hyperparathyroïdisme Primaire. Rapport présénté au 93e Congrès Francais de Chirurgie, Springer-Verlag, Paris 1991: 29-38.
6. **Kaplan EL:** Thyroid and parathyroid. Chap 36 in Schwartz SI (ed). Principles of Surgery, 6th ed, Mc Graw-Hill, New York, 1994: 1649.
7. **Heath H 3rd**: Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes in medical practice and technology. J Bone Med Res 1991, 6, Suppl 2:S63-70.
8. **von Breitenbuch P, Iesalnieks I, Piso P** et al: Primary hyperparathyroidism: clinical symptoms, diagnostic significance and localisation – a retrospective analysis. Zentralbl Chir 2007, 132:497-503.
9. **Priya G, Jyostina VP, Gupta N** et al: Clinical and laboratory profile of hyperparathyroidism in India. Postgrad Med J, 2008, 84:34-9.
10. **Richardson ML, Pozzi-Mucelli R, Kanter AS** et al: Bone skeletal changes in primary hyperparathyroidism. Skeletal Radiology 1986, 15:85-95.
11. **Silverberg S, Shane E, de la Cruz L** et al: Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 1989, 4:283-91.
12. **Syed Z, Chen A**: Skeletal effects of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2000, 6: 385-8.
13. **Christiansen P**: The skeleton in primary hyperparathyroidism a review focusing on bone remodeling, structure, mass and fracture. APMIS Suppl. 2001, (102):1-52.
14. **Raeburn C, Cothren C, McIntire R**: End-stage skeletal manifestations of severe hyperparathyroidism. Surgery 2002, 131:896-8.
15. **Rickewaert A Solnica J, Lanham C** et al: Manifestations articulaires de l'hyperparathyroïdie. Presse Méd 1966, 74:2599-603.
16. **Salahudeen AK, Thomas TH, Sellars L** et al: Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. Clinical Science 1989, 76:289-96.
17. **Pyrah LN, Hodgkinson A, Anderson CK**: Primary Hyperparathyroidism. Br J Surg 1966, 54:245-316.
18. **Vexler L, Andrei A, Cordun-Tărăbuță G** et al: Adenomul paratiroidian şi litiaza renală. Chirurgia (Buc) 1974, 23:9-14.
19. **Proca E**: Relațiile dintre hiperparatiroidismul primar si litiaza renală. Chirurgia (Buc) 1983, 32:1-8.
20. **Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM**: Primary hyperparathyroidism : is there an increased prevalence of renal stone disease ? AJR, Am J Roentgenol 2008, 192:908-11.
21. **KlugmanVA, Favus MJ, Pak CYC**: Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism. In Bilezikian JP, Marcus R, Lavine MA (Eds) The Parathyroids: Basis & Clinical Concepts. New York, Raven 1994: 505-17.
22. **Berger AD, Wu W, Eisner BN** et al: Patients with primary hyperparathyroidism – why do some form stones. J Urol 2009, 181:2141-5.

Scanned with OKEN Scanner

23. **Mollerup CL, Lindeweld H**: Renal stones and primary hyperparathyroidism. Natural story of renal stone disease after successful parathyroidectomy. World J Surg 1999, 23:173-6.
24. **Peacock M**: Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. J Bone Miner Res 2002, 17 Suppl 2:N87-94.
25. **Eaton DG, Hewitt CA**: Renal function in hyperparathyroidism with complicating nephrocalcinosis. Acta Paediatr 1993, 82:111-12.
26. **Fuster D**: Pathophysiology and diagnosis of nephrocalcinosis. Ther Umsch 2007, 69:287- 9.
27. **Hellstrom J, Ivemark BI**: Primary hyperparathyroidism. Clinical and structure findings in 138 patients. Acta Chir Scand 1962 .Suppl, 294:1-113.
28. **Langle F, Abela C, Koller Strametz J** et al: Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data.World J Surg 1994, 18: 619-24.
29. **Stefenelli T, Abela C, Frank H** et al: Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. J Clin Endocrinol Metab 1997, 82:106-12.
30. **Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG** et al: Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. World J Surg 2003, 27:216-22.
31. **Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R**:Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. Eur Heart J 2004, 25:1776:87.
32. **St Goar WT**: Gastrointestinal symptoms as a clinical clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism: a review of 45 cases. Ann Int Med 1953, 46:103.
33. **Mowat E, Gunn A, Patterson CR**: Hyperparathyroidism in peptic ulcer patients. Br J Surg 1988, 68:455-8.
34. **Sato H, Abe K, Oshima N** et al: Primary Hyperparathyroidism with Duodenal Ulcer and H pylori Infection. Intern Med 2002, 41:377-80.
35. **Murakami S, Satomi A, Ishida K** et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting as insulinoma, gastrinoma and postbulbar duodenal ulcers: report of a case. Surg Today 1995, 25:848-51.
36. **Mixter CG, Keynes WM, Cope O** et l: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. N Engl J Med 1962, 226:265-72.
37. **Sitges-Serra A, Alonso M, de Lecea C** et al: Pancreatitis and hyperparathyroidism. Brit J Surg 1988, 75:158-60.
38. **Jacob JJ, Chacko A, Selvan B**: Primary hyperparathyroidism and chronic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2008, 23:164.
39. **Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS** et al: Acute Pancreatitis in Primary Hyperparathyroidism: A Population-based Study. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 2155-8.
40. **Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC**: Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. Am J Med 1994, 96:101-6.
41. **Roman S, Sosa JA:** Psychiatric and cognitive aspects of primary hyperparathyroidism. Curr Opin Oncol 2007, 19:1-5.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL HIPERPARATIROIDISMULUI PRIMAR

Pentru HPP în forma sa clasică însumând doar 20% din cazurile actuale, diagnosticul se bazează pe anamneză şi examenul clinic care orientează explorarea metabolismului fosfocalcic prin metode biochimice uzuale şi dozări radioimunologice ale PTH, tehnici radiologice convenţionale, studii imagistice localizatoare şi examene morfopatologice, toate acestea precizând leziunea responsabilă de hipersecreţia hormonală şi consecinţele acesteia.

În cele 80 procente din observaţiile contemporane de HPP considerate asimptomatice – majoritatea acestora fiind descoperită întâmplător - confirmarea diagnostică este furnizată de sindromul biologic şi poate fi redusă la obiectivarea unui nivel anormal crescut al calciului seric (deşi există numeroase cazuri de HPP normocalcemic) în asociere cu prezenţa patognomonică şi de regulă sistematică a unor valori exagerate ale hormonului paratiroidian prin aşa numitul „two site test". [1,2]

În pofida acestei simplificări practice ale diagnosticului de laborator al HPP, o **explorare umorală** detaliată trebuie efectuată în vederea realizării unui bilanţ biologic complet pentru fiecare caz în parte.

Hipercalcemia este o manifestare definitorie a HPP, 28% din creşterile anormale ale calciului seric întâlnite în clinică, fiind determinate de hiperfuncţia paratiroidiană în diversele ei aspecte clinicomorfologice, după cum 4 din 5 observaţii de HPP sunt descoperite prin măsurarea sistematică a calcemiei.[3,4]

Calcemia (calciul seric, plasmatic, extracelular) prezintă valori normale cuprinse în funcţie de metoda utilizată între 8,5-10,5 mg/dl sau 2,10-2,60 mmol/l. Depăşirea cu peste 1 mg (0,25 mmol/dl) a valorilor de referinţă în cazurile de HPP asimptomatic este considerată patologică şi constituie o indicaţie pentru explorarea chirurgicală.

Calciul total reprezintă suma dintre calciul ionizat (Ca^{2+}) – 1,1-1,5 mmol/l – cu calciul legat de ionii de HCO_3 sub formă de complexe ultrafiltrabile 0,18-0,25 mmol/l – şi respectiv calciul legat de proteine (în special albuminele) 0,9-1,1 mmol/l.

Echilibrul dintre aceste forme de calciu este variabil în funcţie de nivelul calciului total, cel al proteinelor plasmatice şi respectiv al pH-ului sanguin. Valorile calcemiei trebuie ajustate în funcţie de proteinemia determinată concomitent: o creştere a albuminemiei de 1 g/l creşte calciul seric cu 1 mg/dl.

Determinarea Ca^{2+} (cca 50% din calciul total) este preferabilă măsurării calciului total, valoarea sa nefiind influenţată de modificarea echilibrului acidobazic.

Nivelul Ca^{2+} este crescut în 86% – 98% din observaţiile de HPP.

În observaţiile de HPP normocalcemic nivelul calcemiei nu depăşeşte limita superioară a normalului. De asemenea hipercalcemia poate fi oscilantă sau intermitentă în circa 60% din cazuri fapt ce impune măsurarea ei la intervale scurte.

Prelevarea sângelui pentru dozare trebuie să evite atât staza venoasă care poate determina hiperproteinemie locală crescând astfel artificial nivelul calcemiei cât şi a hemolizei care îmbogăţeşte plasma cu magneziu (ion care interferează calciul în tehnicile de dozare).

Calcemia poate fi determinată prin metode biologice, chimice, spectrofotometrice etc.[2,3]

Calciul urinar are valori normale între 80-250mg/24h (8,5mmol/l) nivelul fiind ceva mai crescut la sexul masculin.

În HPP, hipersecreţia de PTH crescând (re)absorbţia atât intestinală cât şi osoasă a calciului determină hipercalciurie, depăşirea unui nivel de 400 mg/24 ore fiind semnificativă pentru diagnostic.

De asemenea hipercalciuria constituie o indicaţie pentru tratamentul chirurgical al bolii şi are o valoare predictivă pentru apariţia complicaţiilor.

Măsurarea calciului şi creatininei în urina colectată în 24 ore poate diferenţia HPP de cazurile cu hipercalcemie hipocalciurică care prezintă creşteri modeste ale calcemiei, un raport calciu/cleareance creatinină < 0,01 şi mai ales un nivel normal sau minim crescut al PTH.

Scanned with OKEN Scanner

Câteodată hipercalciuria poate lipsi în HPP deoarece PTH creşte reabsobţia tubulară a calciului. De asemenea în insuficienţa renală cronică hipercalciuria este absentă.[2]

Fosforul seric reprezintă 10% din fosforul sanguin normal (incluzând şi fosforul organoplasmatic şi cel globular). In mod curent fosfatemia este determinată spectrofotometric (combinarea anorganică sub forma de ioni bivalenţi : PO^{2-}) având valori normale sunt cuprinse între 2,5-4,5 mg/dl (0,8-1,45 mmol/l), mai ridicate la copii şi după menopauză.[2]

Fosfatemia depinde de intrările zilnice digestive sau cele provenite din oase sau celule ca şi de reabsobţia tubulară renală (RTP) şi debitul filtrării glomerulare (DFG) ale acestui ion. Raportul RTP/DFG este coborît la 77% în cazurile de HPP. Hipersecreţia de PTH determină reducerea RTP care provoacă hipofosfatemie ce poate ajunge sub 2 mg/dl şi hipofosfaturie. Ultima este dificil de apreciat datorită variaţiilor legate de alimentaţie mai ales în condiţiile unei diete sărace în fosfor. Valorile normale sunt în jur de 600 mg/24 ore. Fosfaturia depăşind 800 mg/24 ore este puţin fiabilă.

Clearance-ul fosforului necesită măsurarea nivelului acestuia şi a creatininei în ser şi urină. Valorile normale oscilează în limite largi: 5-15 ml/min, nivele superioare sugerând prezenţa HPP.

Valorile reabsorbţiei tubulare renale pot fi raportate şi la clearance-ul creatininei endogene după formula : RTP [(1- clearance P/ clearance creatinină) x 100]%; în HPP acestea coboară sub cifrele normale (87-95%).

Măsurarea **fosfatazelor** constituie un indice obiectiv deşi nespecific al activităţii osteoblastice , nivelul acestor enzime fiind crescut în HPP şi considerat un marker al bolii.

Fosfataza alcalină (FA) cu valori serice normale de 20-90 ui/l – creşte în special în prezenţa manifestărilor osoase (chiar incipiente). În condiţiile unui nivel nemodificat al transaminazelor creşterea FA indică un turnover ridicat al resorbţiei osoase; bolnavii respectivi fiind candidaţi la osteoporoză şi fracturi ori la hipocalcemie sau „sindrom al osului flămând" (hungry bone syndrome) după paratiroidectomie.[3]

Osteocalcina, acid carboxiglutamic osos încluzând o proteină specifică este sintetizată de osteoblaste şi eliberată în ser. Imunodozarea sa indică nivele ridicate corespunzătoare turnoverului osos crescut în HPP. Este de asemenea un marker biologic cu valoare prognostică.

Scanned with OKEN Scanner

Turnoverul şi resorbţia osoasă pot fi cuantificate şi prin creşterea valorilor normale a **hidroxiprolinei urinare** (> 100 mg/24 ore) provenită din degradarea substanţei colagene.[1]

Definitoriu pentru HPP rămâne asocierea hipercalcemiei (şi hipofosfatemiei) cu un nivel anormal al PTH .[1,3,4]

În mod obişnuit **dozarea PTH „intact"** (1-84) se practică prin tehnici imunoradiometrice (immunoradiometric assay - IRMA) sau imunochemoluminometrice (ICMA). De regulă sunt utilizaţi doi anticorpi, unul dirijat împotriva extremităţii N (amino)-terminale (PTH 1-34) iar celălalt contra extremităţii C (carboxil)-terminale (PTH 39-84) a parathormonului , măsurătorile determinând secvenţele biologic active situate în centrul moleculei hormonale.

Tehnicile menţionate au o sensibilitate şi specificitate ridicată având o valoare absolută în afirmarea diagnosticului de hiperfuncţie paratiroidiană. Ele pot de asemenea detecta nivele supresibile ale PTH în cazurile de hipercalcemie nonparatiroidiană.[4]

Valorile normale ale PTH astfel măsurat se situează între 10-65 pg/ml (1-6 pmol/l). Aceste cifre sunt semnificativ depăşite atât în HPP – chiar normocalcemic - cât şi în hiperparatiroidismul secundar şi mai ales terţiar.

Excepţii pot fi furnizate de hipercalcemia hipocalciurică familială, în tratamentul cu litiu sau diuretice tiazidice sau excepţionalele cazuri de secreţie ectopică de PTH de către o tumoră malignă.

În ultima perioadă a fost realizată dozarea fragmentelor hormonale non PTH (7-8.4) generate in vivo în metabolismul periferic în cazul insuficienţei renale cronice. Aflate la extremitatea N-terminală (1-6) aceste fragmente completează şi definesc PTH „intact" conferind probei o specificitate „exclusivă".[3]

Determinări rapide ale nivelului PTH pot fi efectuate intraoperator datorită semivieţii reduse a hormonului (2-5'), excizia completă a ţesutului hiperfuncţional putând fi confirmată în sala de operaţie. O reducere cu 50% a nivelului preoperator al PTH prevede o corecţie spectaculoasă a calcemiei după paratiroidectomie în 91% din cazuri.

Bilanţul paraclinic constată şi alte tulburări ale constantelor biologice hidroelectrolitice, ale echilibrului acido-bazic etc.

Scanned with OKEN Scanner

Dozarea vitaminelor D poate indica nivele anormale: vitamina 1,25 $(OH)_2D_3$ depăşeşte 30 pg/ml în 30-35% din observaţiile de HPP (mai ales forme urinare) dar nu aduce elemente semnificative pentru evaluare diagnostică, în timp ce carenţa acesteia sprijină indicaţia chirurgicală şi avertizează asupra posibilităţii unei hipocalcemii postoperatorii.

Magneziul seric – poate fi în HPP inferior valorilor standard ~18,8 mg% (0,78 mmol/l).

Potasiul poate prezenta de asemenea reduceri ale nivelului seric sub 2,2-3,4 mmol/l.

Dozarea clorului seric (valori normale ~ 104 mEq.sau mmol/l) poate arăta valori crescute în cca 30% din cazurile de HPP. De asemenea un raport Cl/P depăşind 3,3 este un indice diagnostic sugestiv pentru HPP.

Echilibrul acidobazic poate fi modificat în sensul unei acidoze metabolice hipocloremice moderate.

cAMP ciclic urinar (mai mare de 12 mmol/l) şi cel nefrogenic pot prezenta unele variaţii sensibile (depăşind 0,5%) dar nespecifice.

Hiperuricemia mai rar descrisă în HPP apare mai mult ca o consecinţă a reducerii clearance-ului renal decât a creşterii directe a nivelului acidului uric.

Mai pot fi consemnate **anemia** şi **VSH** accelerat.

Probele dinamice – dozarea PTH şi cAMP înainte si după încărcarea calcică sunt foarte rar utilizate în prezent.

Explorări radiologice şi localizatoare ale hiperfuncţiei paratiroidiene

Metodele de diagnostic imagistic în hiperparatiroidism, numeroase, diverse şi în continuă perfecţionare tehnică şi căutare a standardului de aur, ridică în egală măsură controverse privind indicaţiile, gradul de confidenţă şi nu în ultimul rând raportul cost-eficienţă.

Studiile localizatoare nu urmăresc stabilirea diagnosticului – bazat pe date bioumorale şi în măsură mai mică pe elementele clinice – dar contribuie decisiv la confirmarea, stabilirea dimensiunilor şi a localizării leziunilor şi asigurarea unei mai bune planificări a strategiei chirurgicale.

Diversificarea şi promovarea uneori entuziastă a unor procedee a coincis totuşi şi cu formularea unor rezerve privind utilizarea lor sistematică cu ocazia intervenţiei iniţiale – mai ales în cazul adenoamelor -

Scanned with OKEN Scanner

ca şi succesiunea în timp ori combinarea diverselor metode, toate acestea inspirând formularea sceptică a lui Doppman " cea mai bună metodă localizatoare este ....localizarea unui operator experimentat în chirurgia paratiroidelor".[5]

Cu toate acestea eforturile de a localiza cu acurateţe paratiroidele pre şi intraoperator s-au dovedit benefice şi uneori de neocolit pentru obiectivarea ectopiilor, paratiroidelor supranumerare sau a ţesutului glandular restant – leziuni aflate la originea HPP persistent sau recidivat. În plus tendinţa actuală tot mai insistentă pentru chirurgia limitată unilateral (concisă, focusată), implică recursul cvasisistematic la unele din aceste metode mai ales cele care permit descoperirea intraoperatorie directă a parenchimului hiperactiv şi mai ales atestă îndepărtarea completă a acestuia prin actul chirurgical.

Succesele chirurgiei paratiroidiene trebuie să îmbine logic experienţa chirurgului cu cunoaşterea indicaţiilor şi randamentului metodelor imagistice anatomice şi funcţionale a acestor glande.

Examinările radiologice standard au o utilitate limitată în diagnosticul de HPP, ele consemnând în special interesarea sistemului osteoarticular şi a aparatului urinar ca şi prezenţa calcificărilor anormale cu diverse localizări. Rareori însă pot fi obiectivate modificări precoce în special la nivelul scheletului deşi unele din acestea pot apărea înaintea manifestărilor clinice după cum imagini normale nu pot elimina diagnosticul de HPP.[6,7]

Radiografiile cervicale pot evidenţia calcificări paratiroidiene iar în cazul unor tumori voluminoase compresiuni sau deplasări ale traheei şi esofagului ca şi eventuala dezvoltare mediastinală.

Radiografiile convenţionale obiectivează în principal procesele majore ale sistemului osteoarticular din HPP - resorbţia osoasă osteoclastică, scleroza şi remodelarea osteoblastică cu consecinţele acestora - fracturi şi deformări osoase ca şi componentele renale - litiaza, nefrocalcinoza, cele digestive - ulcerul, pancreatita sau diversele calcificări cardiovasculare şi ale ţesuturilor moi.[7]

Actualmente imaginile radiografice ale scheletului descoperă rareori modificările caracteristice formelor avansate de osteită fibrochistică, în mod obişnuit fiind vizibile aspecte ale osteopeniei şi resorbţiei osoase.

Scanned with OKEN Scanner

Osteopenia difuz sau asimetric distribuită contribuie la afectarea arhitecturii structurilor trabeculare (osul spongios) cărora le oferă un aspect de sticlă mată. Leziunile interesează preferențial craniul (aspect clasic de „sare și piper", fig 12), coloana dorsolombară, bazinul, oasele lungi și au traducere radiologică doar dacă există o reducere de 30-50 % din densitatea osoasă.

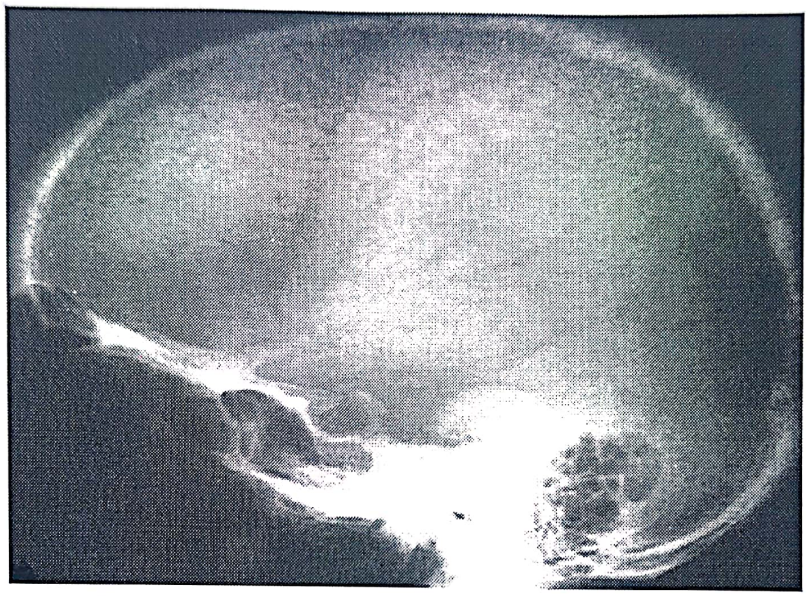


Fig. 12. Radiografie craniu: aspect clasic de „sare și piper".

În continuare se produce resorbția osoasă localizată inițial subperiostal dar interesând și alte zone ale osului – intracorticală, trabeculară, endosteală, subcondrală, subligamentară, subtendinoasă, etc.

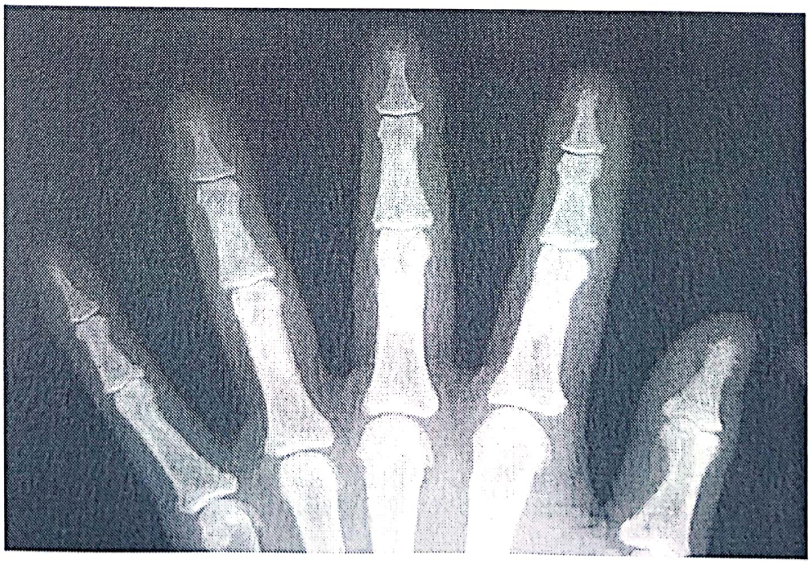


Fig. 13. Radiografie mână cu demineralizare difuză, rezorbție și eroziuni subperiostale.

Scanned with OKEN Scanner

Resorbţia subperiostală este considerată o modificare radiologică relativ precoce şi virtual patognomonică pentru HPP. Se caracterizează prin eroziuni marginale cu extindere treptată şi scleroza osului adiacent, localizate de regulă la nivelul feţei radiale a falangelor medii şi distale ale indexusului şi mediusului. Periostul capătă un aspect "dantelat" iar corticala prezintă uneori spiculi.

Procesul de resorbţie evoluează şi intracortical indicând un turnover osos rapid şi se traduce prin apariţia unor striaţii liniare – corespunzătoare canalelor haversiene – şi continuă cu diminuarea sau chiar dispariţia cortexului.

Resorbţia osului spongios interesează întreg scheletul şi este o manifestare a HPP avansat. La nivelul craniului apare alternanţa zonelor cu radioopacitate scăzută cu cele radioopace traducând osteoscleroza iar coloana suferă o decalcifiere importantă cu tasări vertebrale care conduc la cifoscolioză. Resorbţia endoosoasă duce la lărgirea cavităţilor medulare şi subţierea zonei interne a corticalei care apare sub forma unor striaţii transparente. Resorbţia subligamentară şi cea subtendinoasă interesează zonele de inserţie osoasă pe calcaneu, rotulă, claviculă, trohantere şi tuberozităţile humerale şi ischiatice.

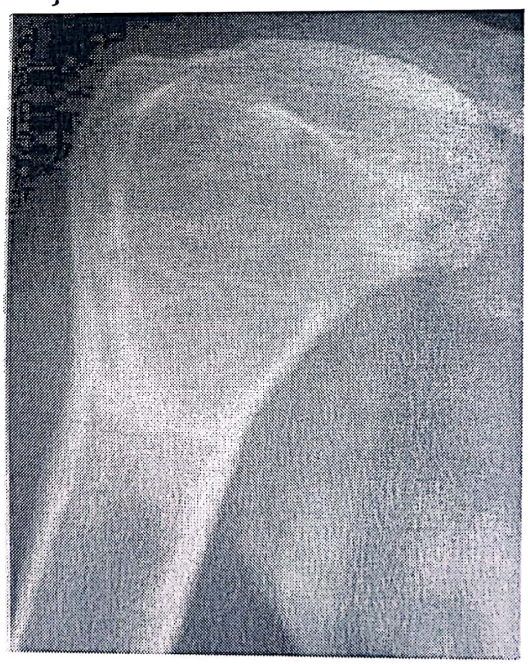


Fig.14. Tumoră brună humerus drept.

Aspecte specifice dar tardive în evoluţia bolii sunt aşa-zisele "tumori brune", leziuni litice, distructive, confluente, unice sau multiple, determinate de resorbţia osteolitică şi de refacerea fibroasă ulterioară.

Scanned with OKEN Scanner

Acestea sunt localizate la nivelul osului cortical preferând mandibula, clavicula, coastele, pelvisul şi femurul. (fig. 14)

După paratiroidectomie aceste leziuni capătă un aspect radiografic tipic de scleroză.

Examenele radiologice mai pot obiectiva grade variate de condrocalcinoză, calcificări vasculare şi valvulare sau ale părţilor moi (fig.15).

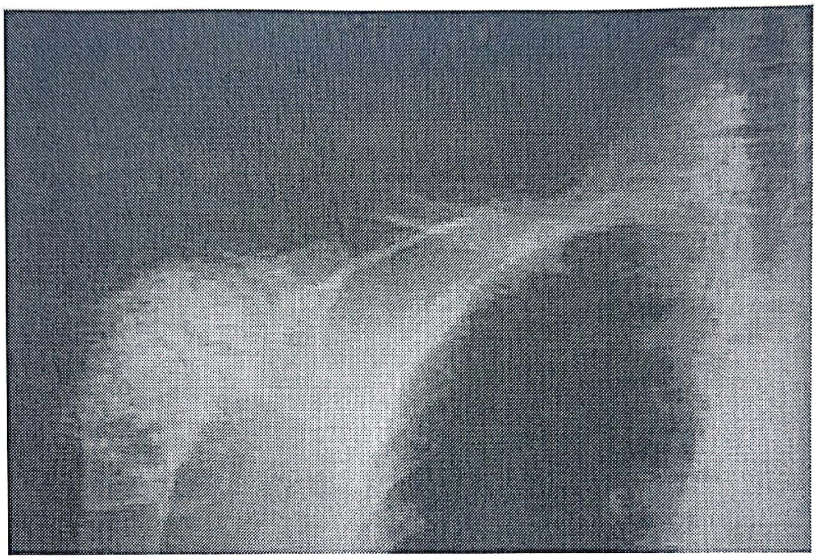


Fig.15. Calcificări ale părţilor moi.

Radiografiile dentare indică absenţa laminei dura cu o margine de calcificare în jurul fiecărui dinte.

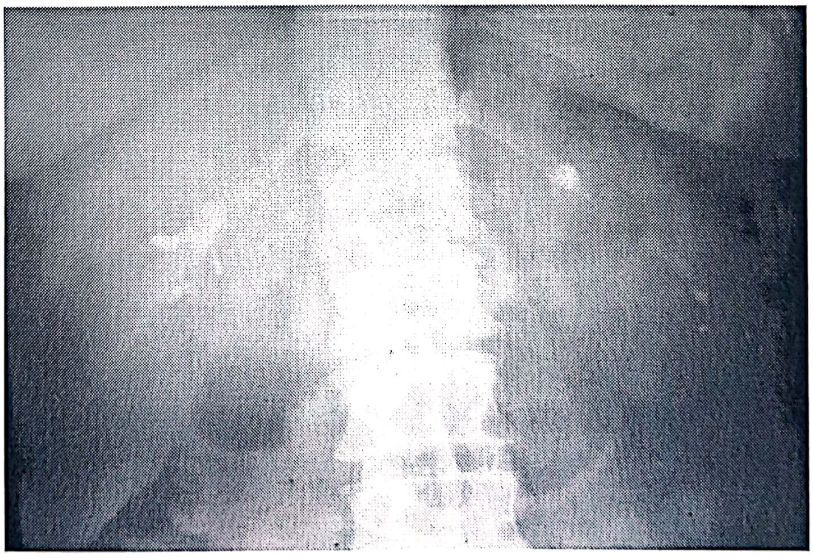


Fig. 16 Litiază urinară bilaterală.

Radiografiile abdominale sau renovezicale pe gol pot evidenţia în rare situaţii o litiază renală şi chiar pancriatică şi uneori nefrocalcinoza (fig 16, 17).

Scanned with OKEN Scanner

Urografia intravenoasă confirmă diagnosticul de litiază sau nefrocalcinoză şi obiectivează modificările organo-funcţionale coexistente.

Totuşi această investigaţie oferă puţine indicii asupra etiologiei paratiroidiene a unei litiaze urinare.

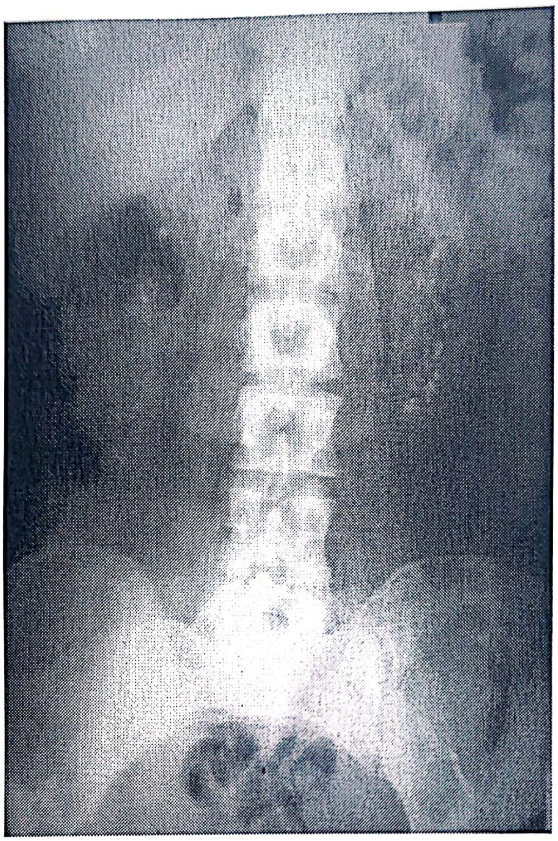


Fig. 17 Nefrocalcinoză.

Radiologia clasică a scheletului a fost înlocuită progresiv prin tehnici de **fotodensitometrie radiografică** şi mai ales prin măsurarea densităţii minerale a osului prin două fascicole de raze X de energii diferite - absorbţiometria "dual㔠- DEXA. Se adaugă tomografia computerizată periferică – pQCT, micro CT – eCT şi micro RMN – eMRI, toate alternative ale măsurării structurale a densitaţii şi microarhitecturii osoase.[8]

Densitatea minerală a osului face distincţie între osul trabecular şi cel cortical şi se efectuează sistematic pentru obiectivarea gradului de osteoporoză la bolnavii hiperparatiroidieni. Modificările cele mai evidente apar la oasele antebraţului, coloanei şi coapsei, indicaţia chirurgicală fiind formulată când valorile DEXA sunt inferioare 2,5 DS (deviaţia standard).

Pierderea de masă osoasă în HPP este de aproximativ 5-10% şi este reversibilă după paratiroidectomie.

Scanned with OKEN Scanner

Studiile localizatoare dezvoltate permanent în ultimele decenii au permis în numeroase cazuri precizarea topografiei leziunilor paratiroidiene.

Metodele invasive – angiografia selectivă sau cea numerizată - combinate şi cu cateterismul selectiv al venelor gâtului şi mediastinului (uneori efectuat şi în scop terapeutic), sunt tot mai mult înlocuite de tehnici noninvazive între care preferinţele sunt îndreptate către ultrasonografie şi scintigrafie.[9-16]

Ultrasonografia (US), introdusă în practică de Arima (1975) constituie în prezent investigaţia imagistică de primă intenţie folosită de rutină în patologia paratiroidiană.[17]

Ameliorarea continuă a tehnicii prin introducerea transductorilor liniari de înaltă frecvenţă (10–3,5 Mhz) permite identificarea unor leziuni tot mai mici – până la 3mm – sau situate profund iar US Doppler obiectivează vascularizaţia micilor glande.

De asemenea examinarea tridimensională şi mai ales combinarea US cu alte investigaţii - în principal cu scintigrafia cu 99m Tc sestamibi - creşte posibilitatea unui diagnostic lezional complet şi formularea deciziei terapeutice cele mai adecvate.[18-20, 22]

In sfârşit US ghidează puncţiile percutane diagnostice sau terapeutice cu injectare de alcool sau calcitriol iar numeroşi specialişti folosind dispozitive adaptate practică ecografia intraoperatorie care atinge o sensibilitate de 90-95%.[19, 21]

Acurateţea metodei este dependentă de mijloacele tehnice, caracterele şi localizarea leziunii şi mai ales de experienţa examinatorului.

Ţesutul paratiroidian este deobicei hipo sau anecogen comparativ cu cel tiroidian, zone de hiperecogenitate putând fi prezente în tumorile mai voluminoase sau în cele maligne.

Adenoamele au o forma ovalară sau poliedrică "lobulară", pot atinge dimensiuni importante - 1 – 5 cm diametru şi chiar peste – şi sunt situate retro, para sau subtiroidian, imaginile celor două glande fiind adiacente sau suprapuse dar disociabile printr-o examinare oblică sau, mai bine, reconstruită spaţial. Poate fi câteodată identificată structura lobulară, capsula hiperecogenă, degenerescenţa chistică sau calcificările. (fig 18)

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 18. Ecografie tiroparatiroidiană – adenom paratiroidian.

Leziunile hiperplazice sunt mai greu de obiectivat, ecografia putând totuşi depista una până la trei imagini hipoecogene aplatizate, asimetrice ale celor mai importante glande astfel modificate, care nu ating însă niciodată gabaritul adenoamelor (cu exceptia "adenomizărilor" din HPT).[23] (fig. 19)

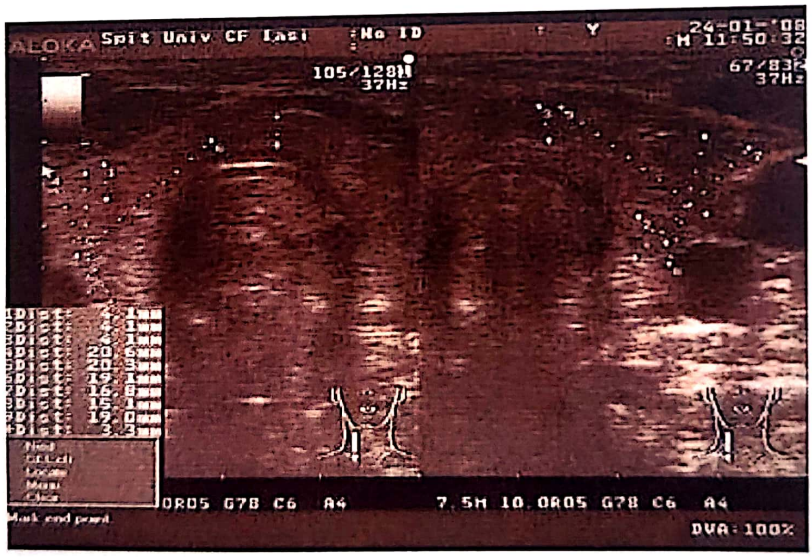


Fig. 19. Ecografie tiroparatiroidiană, evidenţiind trei paratiroide (superioară dreaptă, superioară şi inferioară stângă).

US inventariază cu acurateţe şi leziunile tiroidiene coexistente. Nodulii tiroidieni ca şi ganglionii sau imaginile vasculare pot furniza rezultate fals positive după cum ectopiile exceptând cele intratiroidiene, glandele supranumerare şi recidivele postchirurgicale beneficiază puţin de

Scanned with OKEN Scanner

US. Locaţiile substernale, retrosternale şi retroesofagiene oferă o sensibilitate redusă fiind mascate acustic de către osul sau aerul care le acoperă.

În ansamblu sensibilitatea US este de 30-90% în detectarea doar a paratiroidelor cu volum crescut, respectiv de 72-89% in adenoame şi doar de 35-40% în obiectivarea hiperplaziei şi a ţesutului glandular restant postoperator.[19,23]

Au fost raportate serii în care US preoperator a fost executată chiar de chirurgii endocrini, iar adenoamele au fost corect identificate în 72-77% din cazuri.[24]

Combinarea US cu scintigrafia cu sestamibi creşte sensibilitatea în detectarea diverselor leziuni paratiroidiene comparativ cu sensibilitatea fiecăreia dintre aceste explorări, fiind indicată în formaţiunile glandulare de mici dimensiuni care reţin prea puţin radioizotop sau sunt mascate de macronodulii tiroidieni dar mai ales în cazul recidivelor.[22, 23]

Imagistica "funcţională" – scintigrafia paratiroidiană

Introducerea medicinii nucleare pentru explorarea "metabolică" a paratiroidelor a urmărit identificarea unor trasori radioactivi captaţi preferenţial dar diferenţiat în timp atât de ţesutul tiroidian cât mai ales de cel paratiroidian hiperfuncţional generând asa-zisele tehnici "duale" (realizate cu doi izotopi şi în două faze).[25,28]

Au fost astfel succesiv încercate seleno-75-metionina (1964), cyanocobalamina (1967) clorura de cesiu 131 sau clorura de thalium 201, administrate concomitent cu izotopi de iod sau tehneţiu 99m pertehnat, ultimii doi fixaţi exclusiv de ţesutul tiroidian.[25]

Scintigrafiile succesive executate într-un interval scurt evidenţiază cu ajutorul unui soft de imagine subtracţia (scăderea) iniţială mai accelerată a siluetei tiroidiene şi imagini persistente doar ale ţesutului paratiroidian activ funcţional.

Coackley (1989) observă aviditatea particulară pentru paratiroidă a unui compus utilizat în explorarea perfuziei miocardice - technetium 99m sestamibi (2-metoxi-izobutil-izonitril) şi propune administrarea acestuia la scurt interval după injectarea unui trasor reţinut doar de tiroidă.[26]

O'Doherty (1992) confirmă superioritatea acestui produs comparativ cu iodul sau thaliul radioactiv, sestamibi fixându-se cu

Scanned with OKEN Scanner

precădere pe mitocondriile celulelor paratiroidiene hiperactive comparativ cu cele supresate funcţional sau cu cele tiroidiene adiacente.[27]

Zonele active funcţional apar pe imaginile tardive ale explorării ca o suprafaţă focală de fixare a trasorului radioactiv după subtracţia pertechnatului 99m. Puterea de rezoluţie se situează în jur de 5 mm, microadenoamele fiind mai bine evidenţiate comparativ cu hiperplazia.

Investigaţia - considerată de certă utilitate - este indicată sistematic în centrele specializate, are o sensibilitate de 73,7-100 % pentru adenoame şi respectiv 42,9-90,9 % pentru leziunile hiperplazice. Aceasta apare utilă mai ales în cazul glandelor ectopice sau supranumerare şi este considerată obligatorie în cazul HPP persistent sau recidivat.[27,29]

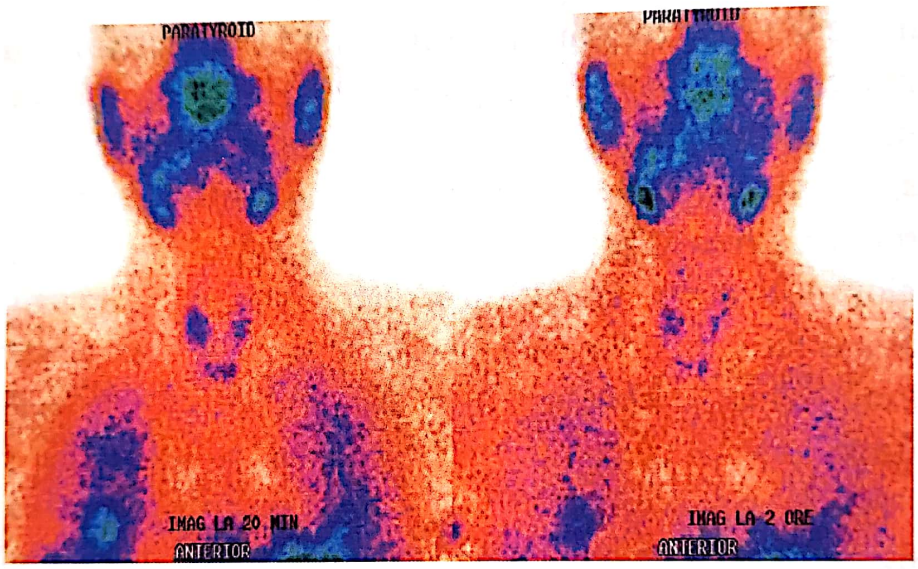


Fig. 20. Scintigramă paratiroidiană evidenţiind captare reziduală difuză multiglandulară.

Pentru a ameliora performanţele scintigrafiei a fost propusă accelerarea spălării pertehnatului din ţesutul tiroidian cu ajutorul percloratului de potasiu şi mai ales fuziunea imaginilor obţinute separat prin scintigrafia cu sestamibi şi tomografia computerizată cu emisie singulară de protoni **(SPECT)** combinându-se astfel imaginile morfologice cu cele funcţionale.[30-32]

Procedura se dovedeşte utilă în tehnicile minim invazive şi în reintervenţiile pe o zonă anatomică modificată de o tiroidectomie sau paratiroidectomie anterioară asigurând - pentru adenoame - o sensibilitate peste 90%.[33,34]

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea 99Tc-tetrofosmin a fost incercat ca agent oncotropic alternativ al 99Tc sestamibi. Preparatul se acumulează inițial pe citosoli dar cu o "spălare" mai lentă a imaginii tiroidiene.[35] (Fig. 20)

În ansamblu opiniile asupra metodei oscilează între negarea utilității practice în explorarea inițială a unor adenoame până la indicarea sa de rutină în combinație cu US pentru întreaga patologie paratiroidiană.

Tomografia computerizată (CT) a fost propusă și utilizată preferențial pentru evaluarea ectopiilor glandulare retrotraheale, retrofaringiene, intratiroidiene sau mediastinale - oferind o bună definire lezională – mai ales când aceste localizări stau la originea persistenței sau recidivei HPP.[36,37,44]

Metoda are însă o valoare limitată în examinarea leziunilor adiacente tiroidei sau situate la limita inferioară a lojei cervicale în special în cazul reintervențiilor - chiar prin folosirea colimației după administrare de substanțe de contrast. Rămân imputabile și interpretarea unor artefacte produse de mișcările respiratorii sau de deglutiție, coborând sensibilitatea metodei la 46-87 %, ca și folosirea substanțelor de contrast iodate, iradierea și costul ridicat. [38,46]

Mai recent folosită tomografia computerizată cu secțiuni de 1mm și reconstituire cvadridimensională a perfuziei sanguine a leziunilor bine vascularizate ale paratiroidelor, aduce în afara localizării anatomice completări de ordin funcțional.[39-41]

Tot în cadrul imagisticii anatomice **rezonanța magnetică nucleară (RMN)**, metodă noninvazivă introdusă de Stark (1993) poate evidenția leziunile paratiroidiene în timp real pe baza modificărilor de intensitate a semnalelor oferite de rezonanța atomilor de hidrogen în teritoriul cervical și toracic (până la arcul aortic) în câmpul magnetic realizat cu un echipament specializat.[42,43]

Imaginile sunt obținute secvențial în așa-zișii timpi de relaxare – T1 (precoce, longitudinal) și T2 (prelungit, transversal), cu secțiuni de 0,3 cm practicate în plan axial (putând fi practicate și alte incidențe) și rezoluție de 0,5 cm, oferind un contrast tisular superior, evidențierea vascularizației și posibilitatea de reconstrucție tridimensională.

Paratiroidele normale sunt dificil de obiectivat datorită dimensiunilor reduse, metoda având indicații majore pentru identificarea ectopiilor glandulare și a recidivelor.

Scanned with OKEN Scanner

Glandele patologice trebuie căutate în localizările obişnuite şi în cele ectopice. Paratiroida hipertrofiată – adenomul mai mult decât hiperplazia – prezintă în T1 un semnal de intensitate joasă sau intermediară (asemănătoare tiroidei sau muşchilor) contrastând cu ţesutul înconjurător, pentru ca în T2 să se constate o întăririe semnificativă a semnalului şi a densităţii în protoni. O intensitate scăzută pe ambele secvenţe poate indica prezenţa hemoragiei, sclerozei sau degenerării chistice.[44,45]

RMN are o sensibilitate globală de 50-88% (94 % pentru adenoame şi 74% pentru hiperplazie) şi o specificitate de 66-88 %, aşadar prima echivalentă iar cea de a doua inferioară procentelor din scintigrafie, metodă pe care o poate completa când aceasta este negativă sau echivocă. Combinarea sistematică a celor două proceduri - deşi costisitoare – creşte semnificativ acurateţea identificării şi localizării paratiroidelor.[46]

Unii cercetători au stabilit chiar o corelaţie a imaginilor RMN cu caracterele histologice ale leziunii. Sunt însă posibile şi confuzii cu nodulii tiroidieni, ganglioni sau venele cu flux lent.

Metoda nu prezintă risc de iradiere dar are un cost ridicat.

Arteriografia paratiroidiană şi dozarea venoasă selectivă sunt investigaţii invazive, riscante şi costisitoare, o hartă a vascularizaţiei arteriale sau venoase a regiunii cervicale putând însă identifica ţesuturile paratiroidiene anormale cu o acurateţe de 80 până la 95%.[47-49]

Cei care utilizează incă aceste metode le recomandă sistematic în cazul reparatiroidectomiilor atribuindu-le o sensibilitate superioară în variantele modernizate (angiografia numerizată) sau cu scopul distrugerii adenomului prin embolizări selective.[49,50]

Arteriografia poate fi combinată cu dozările venoase etajate ce realizează obiectivarea unui gradient de concentraţie al PTH la diverse nivele ale gâtului care permite localizarea unui adenom şi mai ales diagnosticul de lateralitate, util în cazul HPP persistent sau recidivat.[49]

Arteriografiile obţinute prin injectarea supraselectivă a arterelor tiroidiene superioare şi inferioare sau a celei mamare interne realizează imagini hipervascularizate ale adenoamelor paratiroidiene cu diametru mai mare de 5 mm ca şi semne indirecte (modificări ale traiectului vascular) în localizările normale şi mai ales cele ectopice.

Riscurile şi costurile deloc neglijabile au făcut ca aceste investigaţii să fie tot mai rar practicate doar în unele centre specializate, dispunând de

Scanned with OKEN Scanner

angiografie numerizată care încearcă şi distrugerea adenomului prin embolizare selectivă.

Dozarea radioimunologică rapidă intraoperatorie a iPTH in sângele venos periferic este apreciată ca un progres decisiv pentru evaluarea în timp real a leziunilor hiperfuncţionale paratiroidiene şi mai ales confirmarea caracterului complet al exerezei glandulare în HPP.[51,52]

Metoda se bazează pe semiviaţa scurtă a PTH (3 - 5 min) ca şi pe supresiunea funcţională a glandelor normale coexistente cu leziunile hiperfuncţionale care, odată extirpate, determină o reducere bruscă şi semnificativă a nivelului plasmatic al iPTH (>50 %) care atestă îndepărtarea în întregime a ţesutului glandular hipersecretant.

Utilizată iniţial în chirurgia adenoamelor, măsurarea cineticii intraoperatorii a iPTH a fost extinsă şi în tratamentul leziunilor multiglandulare – adenoame duble, hiperplazii primare sau secundare. De asemenea la bolnavii cu HPP persistent sau recurent după paratiroidectomie totală cu autotransplant antebrahial, dozarea iPTH practicată secvenţial în sângele venelor regionale permite o excizie adecvată a excedentului de ţesut grefat.[53]

Procedura facilitează un acces direct al adenoamelor solitare, evitând o explorare extensivă iar pe de altă parte dictează continuarea căutării şi exerezei altor leziuni în patologia multiglandulară neidentificată preoperator.

Fiabilă şi sigură în opinia susţinătorilor fideli, dozarea rapidă intraoperatorie a iPTH, reduce durata, morbiditatea şi costul intervenţiei fiind larg recomandată în chirurgia minim invazivă sau în practica ambulatorie.[54]

Radioghidarea intraoperatorie prin administrare de Tc 99m sestamibi (20-25 mci = 925 MBq) cu 90 - 120 min preoperator şi cartografierea emisiei de radiaţii gama în cele patru cuadrante ale lojei tiroidiene. După abordul minim invaziv, disocierea musculaturii subhioidiene şi deschiderea lojei glandulare, sonda este direcţionată către zona cu emisia cea mai importantă, leziunea adenomatoasă fiind vizualizată, disecată şi extirpată. Radioactivitatea ex vivo ca şi examenul extemporaneu confirmă diagnosticul, după cum remăsurarea emisiei în patul lezional şi celelalte trei cuadrante indică nivele mult mai mici decât cele preoperatorii. Declinul in cuadrantul gazdă al leziunii a nivelului

Scanned with OKEN Scanner

radioactivității care devine egal cu celelalte trei certifică absența altor leziuni și reușita exerezei.[55-58]

Examenul histopatologic și citologia intraoperatorie a una până la toate cele patru glande reprezintă o componentă esențială a explorării chirurgicale convenționale în hiperparatiroidism certificând prezența țesutului paratiroidian în formațiunile extirpate sau biopsii făcând totodată diferența de alte structuri : tiroidă, ganglioni etc care pot genera confuzii diagnostice.[59,60]

Evoluția tehnicilor imagistice și a altor explorări intraoperatorii care pot localiza și chiar aduce precizări asupra substratului anatomic al majorității leziunilor paratiroidiene, a limitat indicațiile și rolul biopsiei extemporanee (BE), în numeroase centre procedura fiind abandonată sau recomandată doar selectiv.[61]

Trebuie totuși admis că atât BE cât și citologia rapidă prin confirmarea sau nu a prezenței țesutului paratiroidian într-o leziune sau fragment extirpat constituie încă un adjuvant prețios în strategia chirurgicală în numeroase circumstanțe: leziuni multiglandulare, glande supranumerare, reintervenții etc.

Unii experți consideră că în condițiile examinării mai multor glande poate fi precizată chiar deosebirea dintre adenom și hiperplazie deși admit posibilitatea unor confuzii, multinodularitatea și sărăcia țesutului adipos dintr-un adenom putând fi identică cu cea din hiperplazia nodulară.

Examinarea a fost rafinată și prin dozarea rapidă a iPTH în fragmentele de țesut recoltate prin biopsie sau puncție intraoperatorie.

De asemenea în cazul rarelor carcinoame paratiroidiene, în afara indiciilor clinice și macroscopice (disecție dificilă, capsulă groasă, aderențe, infiltrația țesuturilor vecine), existența unei arhitecturi trabeculare cu frecvente mitoze anormale, monotonia nucleară și septurile fibroase pot sugera diagnosticul. Coexistența acestor elemente cu invazia capsulară, vasculară sau perineurală alături de o celularitate crescută la examenul citologic – deși rar intâlnite – sunt catalogate ca elemente certe de malignitate.

In opoziție cu aceste opinii interpretarea acestor aspecte ca și unele protocoale incerte de tipul "adenom atipic", nu permit diferențierea fermă între leziunile benigne și cele maligne ale glandelor paratiroide, uneori dificilă și la examenul la parafină.

Scanned with OKEN Scanner

În şfârşit studiul histologic al osului prin biopsia transiliacă relevă rarefacţie trabeculară, subţierea corticalei şi porozitate excesivă. Histomorfometria indică un remodelaj crescut cu sporirea suprafeţelor de rezorbţie şi a numărului de osteoclaste şi reducerea vitezei de mineralizare.[62]

Bibliografie selectivă

1. **Sarfati E**: Diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdisme primaire. In J Barbier, JF Henry: L'Hyperparathyroïdisme Primaire. Rapport présénté au 93e Congrès Francais de Chirurgie, Springer Verlag, Paris, 1991:39-44.
2. **Baker SB, Worthley LIG**: The essential of calcium, magnesium and phosphate metabolism: part II. Disorders. Critical Care and Resuscitation 2002, 4:307-15.
3. **Moses G, Curlee K, Rowland CM** et al: The predictive value of laboratory findings in primary hyperparathyroidism. J Am Coll Surg 2002, 194:126-30.
4. **Younes NA, Shafagoj Y, Khalib F** et al: Laboratory screening for hyperparathyroidism. Clin Chim Acta 2005, 353:1-12.
5. **Doppman J**: Reoperative parathyroid surgery: localisation studies. Progr Surg 1986,18:117-32.
6. **Cooper KL**: Radiology of the metabolic bone disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1989, 18:955-76.
7. **Buckley O, Halpenni D, Torregianni WC**: Role of the Radiologist in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. Am J Rontgenol 2008, 190:W82.
8. **Miller PD, Bilezikian JP**: Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 2002, 17 (Suppl 2):N98-N102.
9. **Levin KE, Clark OH**: Localisation of parathyroid glands. Annu Rev Med 1988, 39:29-40.
10. **Mitchell BK, Merrel RK, Kinder BK**: Localisation studies in patients with hyperparathyroidism. Surg Clin North Am 1995, 75:483-98.
11. **Gotway MB, Leung JW, Gooding GA** et al: Hyperfunctioning Parathyroid Tissue Spectrum of Appearances of Noninvasive Imaging. Am J Roentgenol 2002, 179: 495-502.
12. **Mariani G,Gulec SA, Rubello D** et al: Parathyroid Localisation and Radioguided Parathyroid Surgery. J Nucl Med 2003, 44:1443-58.
13. **Ruda JM, Hollenbeack C, Stack BC Jr**: A systematic review of the diagnosis and treatment of the primary hyperparathyroidism from 1985 to 2003. Otorinolaryngol Head Neck Surg 2005, 132:359-72.
14. **Johnson NA, Tibblin M, Ogilvie JB**: Parathyroid Imaging: Technique and Role of the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. Am J Roentgenol 2007, 188:1706-15.
15. **Munk RS, Paine RJ, Luria BJ** et al: Preoperative localisation in primary hyperparathyroidism. J Otorinolaryngol Head Neck Surg 2008, 37:347-54.

Scanned with OKEN Scanner

minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. Eur J Nucl Med 2001, 28:1351-9.

33. **Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M** et al: CT-MIBI image fusion: a new preoperative localisation technique for primary, recurrent and persistent hyperparathyroidism. Surgery 2004, 135:157-62.
34. **Eslamy HK, Ziessman HA**: Parathyroid Scintigraphy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: 99mTc Sestamibi SPECT and SPECT/CT. Radiographics 2008, 28:1461-76.
35. **Fjeld JG, Erichsen K, Pfeffer PF** et al: Technetium-99m tetrofosmin for parathyroid surgery: a comparision with sestamibi. Nucl Med 1997, 39;831-4.
36. **Dopmann JL, Brennan MF, Koehler JO** et al: Computed tomography for parathyroid localisation. J Comput Assist Tomogr 1977, 1:30-6.
37. **Sommer B, Welter HF, Spelsberg F** et al: Computed tomography for localising enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. J Comput Assist Tomogr 1982, 6:521-6.
38. **Gross ND, Weissman JL, Veenker E** et al: The diagnostic utility of computed tomography for preoperative localisation in surgery of hyperparathyroidism. Laryngoscope 2004, 114:227-31.
39. **Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM** et al: Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. Surgery 2006, 140:932-40.
40. **Harari A, Zarnegar R, Lee J** et al: Computed tomography can guide focused exploration in select patients with primary hyperparthyroidism and negative sestamiby scanning . Surgery 2008, 144:970-6.
41. **Mortenson MM, Evans DB, Lee JE** et al:Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localisation with 4D-computed tomography. J Am Coll Surg 2008,206: 888-95.
42. **Stark DD, Clark OH, Moss AA**: Magneting resonance imaging of the thyroid, thymus and parathyroid glands. Surgery 1984, 96:83-90.
43. **Hamilton R, Greenberg BM, Gefter W** et al: Successful localisation of parathyroid adenomas by magnetic resonance imaging. Am J Surg 1988, 155;370-3.
44. **Weber AL, Randolph G, Aksoy FG**: The thyroid and parathyroid glands: CT and MRI imaging and correlation with pathology and clinical findings. Radiol Clin North Am 2000, 38: 1105-29.
45. **Ruf J, Lopez-Hanninen E, Steinmuller T** et al: Preoperative localisation of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy and image fusion. Nuklearmedizin 2004, 43:85-90.
46. **Kabala JE**: Computed tomography and magnetic resonance imaging in diseases of the thyroid and parathyroid. Eur J Radiol 2008, 66:480-92.
47. **Seldinger SI**: Localisation of Parathyroid Adenomata by Arteriography. Acta Radiol 1954, 42:353-66.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL HIPERPARATIROIDISMULUI PRIMAR. FORME CLINICE

Stabilit activ – deseori fortuit – în urma dozărilor umorale sistematice ale calcemiei, suspectat pe baza simptomatologiei clinice sau – mai rar – evident în cazuri istorice, diagnosticul HPP comportă prezența obligatorie a unor nivele anormal crescute ale calciului seric și iPTH, completată de o evaluare clinică, lezională și localizatoare cât mai exactă, cu aprecierea eventualelor complicații și/sau asocieri morbide.

Global se poate afirma că HPP este diagnosticat în circa 80% din cazuri în forme asimptomatice sau oligosimptomatice prin depistarea unor valori ridicate ale calcemiei, respectiv în 18-20% din observații prin prezența unei urolitiaze și doar la 2% din bolnavi datorită suferințelor osoase.

În prezent un număr crescând de cazuri este descoperit prin evidențierea osteopeniei la examinarea osteodensitometrică.

Astfel un prototip actual al bolnavilor de HPP nu poate fi creionat datorită variabilității circumstanțelor de descoperire a acestei suferințe în funcție de dezvoltarea socială și implicit de cea medico-sanitară a unui anumit teritoriu geografic.

Trebuie însă subliniate și dificultățile de diagnostic în unele rare observații "clasice" cu evoluție neglijată în care eventualitatea unui HPP nu a fost evocată de medicii curanți. Se constată de asemenea că în țările în care se practică un număr mic de paratiroidectomii pentru asemenea forme avansate și incidența bolii este redusă.

Demersul diagnostic al HPP începe de regulă cu obiectivarea unor valori ridicate ale concentrației calciului în ser suprapunându-se inițial cu diagnosticul diferențial al hipercalcemiilor ceea ce presupune eliminarea în primă intenție a multiplelor cauze ale acestei creșteri ionice după un algoritm bine stabilit (tabel II).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel II. Diagnosticul diferenţial al hipercalcemiilor

Hipercalcemii paratiroid - dependente (hiperfuncţie autonomă)

Hiperparatiroidismul primar sporadic - adenom, hiperplazie, carcinom
Hiperparatiroidismul primar familial - izolat,NEM 1,NEM 2A, HPP-tumoră maxilară
Altele: Hiperparatiroidismul primar neonatal sever
Hipercalcemia hipocalciurică familială
Hiperparatiroidismul terţiar – uremic sau după transplant renal

Hipercalcemii paratiroid- independente

Hipercalcemiile din procese maligne (paraneoplazice)
Mediate umoral (exces de PTHrP)
Tumori solide osteolitice sau metastatice
Hemopatii maligne
Tumori cu secreţie ectopică de substanţe PTH-like
Hipercalcemiile din procese granulomatoase şi inflamatorii
Sarcoidoza, granulomatoza după implant de silicon, parafină
Tuberculoza, lepra
Hipercalcemiile induse de medicamente
Diuretice tiazidice, teofilină
Vitamina D sau analogi (ingestie, intoxicaţie)
Vitamina A
Estrogeni, antiestrogeni, tamoxifen
Intoxicaţia cu aluminiu
Sindromul lapte-alcaline
Litiu
Hipercalcemiile de origine endocrină
Hipertiroidism
Boala Addison
Feocromocitom, VIPom
Hipercalcemii de origine diversă
Insuficienţă renală acută şi cronică (osteopenia aplastică)
Condrodisplazia metafizară Jansen
Disproteinemii
Imobilizare prelungită

(modificat după 1 - 3)

Scanned with OKEN Scanner

Acesta comportă pe lângă confirmarea la determinări repetate a creşterii reale a concentraţiei calciului ionizat (în afara unei hemoconcentraţii sau a unei paraproteinemii fixatoare de calciu) şi obiectivarea unor nivele peste normal ale iPTH. În acest binom umoral patognomonică pentru HPP este creşterea iPTH prezentă în marea majoritate a cazurilor de hiperfuncţie paratiroidiană. Măsurarea iPTH devine aşadar primul pas obligatoriu al explorării unei hipercalcemii.

În continuare anamneza va preciza caracterul constant al creşterii calcemice la examinări repetate, însoţită de hipofosfatemie şi creşteri ale clorului seric, fosfatazei alcaline şi cAMP evocând HPP chiar în condiţiile absenţei unei simptomatologii minime sau constatării doar a unor manifestări nespecifice. Elemente comemorative importante devin existenţa unei hipercalcemii sau a unui hiperparatiroidism familial – inclusiv NEM - sau a altei endocrinopatii, a unei iradieri în copilărie sau adolescenţă, a urolitiazei, suferinţelor digestive sau pancreatice, fracturilor repetate sau tulburărilor psihonevrotice în antecedentele heredocolaterale sau personale. Va fi cercetată utilizarea preparatelor calcice, vitaminelor D şi A, litiului sau diureticelor tiazidice.[3,4]

Examenul clinic va fi direcţionat către inventarierea şi clarificarea etiologică a unor semne şi simptome – deseori abia schiţate sau derutante dar importante pentru orientarea investigaţiilor ulterioare – alteori sugestive atât pentru existenta hipercalcemiei cât şi a hiperfuncţiei glandulare. Chiar în cazul HPP asimptomatic pot fi identificate unele manifestări incipiente câteodată ignorate de pacient. Astfel pot fi descrise progresiv dar cu intensitate deseori diferită de vechimea bolii sau importanţa sindromului bioumoral:

- astenie, fatigabilitate, anxietate, tulburări de concentrare dar şi ale somnului sau comportamentului, fenomene depresive, stări confuzive sau chiar psihonevrotice;
- dureri osoase şi periarticulare de tip reumatismal sau polinevritic;
- palpitaţii, tulburări de ritm sau conducere cardiacă, HTA sistolică, hipertrofie ventriculară stângă;
- manifestări prezente sau antecedente de tip dispeptic, ulceros sau pancreatic;
- mai rar în prezent HPP este "marcat" de prezenţa sau complicarea unei litiaze urinare, producerea unor fracturi mai mult sau mai puţin

Scanned with OKEN Scanner

spontane cu sechelele acestora sau chiar declanşarea unei crize hiperparatiroidiene;

- prezenţa unor calcificări anormale (vasculare, valvulare etc) sau tumori osoase.

Prin evoluţia şi complicarea necontrolată a acestor manifestări se poate ajunge la tablouri clinice "istorice" care asociază prezenţa manifestărilor osteoarticulare, renale, cardiovasculare etc, diagnosticate tardiv în etapa disfuncţiilor multiorganice avansate, la bolnavi grabatari cu disabilităţi multiple. În acelaşi context amintim şi evoluţia tulburărilor organo-funcţionale specifice la unele cazuri de HPP diagnosticate tardiv în faza de insuficienţă renală supusă hemodializei care sunt etichetate eronat ca hiperparatiroidism terţiar.

Evantaiul generos de posibilităţi diagnostice întâlnit în sindroamele hipercalcemice este limitat totuşi de faptul că 90% din aceste creşteri sunt provocate fie de hiperfuncţia paratiroidiană (predominantă în cazurile descoperite prin screening populaţional) fie de cauze maligne (întâlnite frecvent la bolnavii spitalizaţi).

Totuşi în afara precizărilor de ordin etiopatogenic, o trecere în revistă a cauzelor generale ale hipercalcemiei elimină posibilele confuzii privind dependenţa sau nu a creşterilor calcemice de glandele paratiroide, originea familială, asocierile patologice sau circumstanţele, mai rar întâlnite. Astfel hipercalcemiile paratiroid-dependente presupun o interesare primitivă a acestor glande în cel puţin câteva condiţii: HPP sporadic, cel familial – inclusiv observaţiile asociate cu NEM 1 sau NEM 2A şi în sfârşit HP terţiar (autonom) consecutiv insuficienţei renale cronice sau unui transplant renal.

Hipercalcemia independentă de glandele paratiroide este determinată prioritar de existenţa unor cancere sau hemopatii maligne caracterizate printr-o evoluţie şi prognostic grav. Clasic este descrisă hipercalcemia malignă umorală (Albright – 1941) consecutivă unei serii importante de tumori solide fără sau cu puţine metastaze: cancere scuamoase ale esofagului şi din sfera ORL, renale şi vezicale, ovariene şi vulvare dar în special pulmonare. [5] De asemenea sindromul a fost semnalat în feocromocitoame şi tumori pancreatice (VIPoame) în afara MEN 2A. Toate acestea produc peptida "PTH-relatată" o proteină PTH-like, mediator al creşterilor de calciu prin acţiune osteolitică directă.[6-7]

Scanned with OKEN Scanner

Se adaugă o serie de hemopatii maligne, incluzând limfomul non Hodgkin, leucemia cronică mieloidă, cea limfoblastică şi cea cu celule T (consecutivă unei infecţii cu virusul HTLV tip 1 apărute la adult) şi mielomul multiplu – ultimul mai greu de deosebit de HPP. Celulele din mielom secretă citokine (limfotoxine şi interleukine) capabile să stimuleze rezorbţia osoasă şi RANKL (Receptor, Activator for Nuclear Factor kB Ligand), produs care activează producerea şi funcţia osteoclastelor.

În sfârşit hipercalcemia poate rezulta din tumori osteolitice metastatice, în particular cancerul de sân cu depozite secundare extensive producătoare de PTHrP atât din tumora primitivă cât şi din metastazele acesteia.

HTP ectopic adevărat cu secreţie de PTH a fost documentat prin tehnici imunologice şi de biologie moleculară în câteva observaţii excepţionale de tumori pulmonare, ovariene, tiroidiene şi timice.

În afara litiului hipercalcemia non PTH-dependentă drog-indusă este semnalată şi în cazuri de aport excesiv sau inadvertent de vitamina D şi analogi (situaţie în care tabloul clinic asociază o creştere importantă a calciului seric întovărăşită de astenie, mialgii şi dureri osoase şi chiar hipertensiune intracraniană ori hepatosplenomegalie) ca şi prin administrarea de diuretice tiazidice (care majorează hipercalcemia deja existentă în HPP) sau folosirea de estrogeni, tamoxifen, androgeni etc.

Unele condiţii granulomatoase – şi în primul rând sarcoidoza – prezintă creşteri semnificative ale calcemiei şi frecvent hipercalciurie datorită unei sensibilităţi anormale la nivelul ridicat şi metabolismul inadecvat al vitaminei 1,25(OH)2 D3 administrată în scop terapeutic. În acelaşi grup patologic au mai fost menţionate tuberculoza, histoplasmoza, coccidioidomicoza etc.

Creşterea turnoverului osos cu hipercalcemie secundară acompaniază şi alte boli endocrine: hipertiroidismul, boala Addison şi feocromocitomul sporadic dar şi sindromul lapte-alcaline (rar descris astăzi), imobilizarea prelungită la copii şi adolescenţi ca şi în fracturile patologice din cancerul de sân sau mielom, disfuncţiile renale, disproteinemiile etc.[6-7]

În toate aceste numeroase condiţii, hipercalcemia rămâne izolată cu un nivel supresat de PTH seric circumstanţă care orientează examinările clinice şi de laborator către precizarea adevăratei cauze a creşterii calcice.

Scanned with OKEN Scanner

Rămân totuşi două sindroame hipercalcemice non-PTH dependente - hipercalcemia secundară administrării de litiu şi hipercalcemia hipocalciurică familială - care pot fi luate în consideraţie în diagnosticul diferenţial al HPP. Ambele presupun un diagnostic cât mai exact şi indicaţii terapeutice selective care vor fi discutate în cadrul formelor clinice.

FORME CLINICE

Hiperparatiroidismul primar la nou născuţi copii şi adolescenţi. În afara excepţionalelor cazuri de HPP sever neonatal, HPP mai poate fi de asemenea rar semnalat înainte de pubertate şi ceva mai frecvent la adolescenţi în observaţii – cele mai multe sporadice dar şi familiale (10-15%), NEM sau non NEM – determinate majoritar de adenoame şi mai puţin de hiperplazii sau chiar carcinoame.[8,9]

Incidenţa HPP infantil este apreciată la 2-5/10^5 cazuri, procentaj care creşte cu vârsta, observaţiile având o preponderenţă semnificativă pentru sexul feminin.

Se descriu pacienţi asimptomatici diagnosticaţi întâmplător dar un număr important de cazuri prezintă simptomatologie osoasă, urinară şi abdominală deseori severă, cu tulburări de creştere şi deteriorări organice, morbiditatea semnificativă fiind consecinţa unor evaluări clinice întârziate până la 2-4 ani. Există menţiuni în literatură chiar ale unor cazuri asociate cu criză hipercalcemică având valori extreme ale calcemiei şi predominanţa manifestărilor psihice.[9]

În puţinele cazuri şi serii limitate publicate, în afara consemnării rarităţii bolii şi diagnosticului tardiv, este subliniată necesitatea practicării unor intervenţii chirurgicale cât mai precoce soldate de regulă cu vindecări de calitate şi prelungite în timp.[9,10]

Hiperparatiroidismul primar la vârstnici. Datorită creşterii duratei medii de viaţă şi depistării active a numeroase cazuri paucisimptomatice, HPP este menţionat la vârstnici cu o incidenţă semnificativ superioară comparativ cu populaţia tânără, depăşind 1,5% la subiecţii peste 60 ani, respectiv până la 3% la femeile peste 75 ani, numărul total de cazuri cumulând până la 7% din populaţia prezentând această patologie. Creşterea epidemiologică confruntă medicul practician

Scanned with OKEN Scanner

cu câteva particularităţi de ordin clinic şi cu probleme de indicaţie terapeutică. [11,12]

Astfel suportul lezional arată o proporţie mai mare a hiperplaziei.

Semiologia HPP la bolnavii în vârstă este diferită predominând observaţiile cu intensitate medie a suferinţelor urinare (20 – 40% din cazuri), osoase (29%) şi în special neuropsihice (peste 50%). HPP ocult practic nu este întâlnit fiind semnalate în schimb observaţii de criză hipercalcemică proporţional mai frecvente decât la vârsta adultă.

Sunt menţionate cu precădere manifestările psihocognitive: anxietate, depresie până la dezordini obsesiv-compulsive, paranoia şi chiar demenţă. Se adaugă nefrolitiază, reducerea ratei de filtrare glomerulară şi disfuncţie renală ca şi osteoporoză – asociată cu cea caracteristică senescenţei - şi risc major de fracturi la bolnavi cu mobilitate redusă uneori grabatari. In plus sunt frecvente fenomenele cardiovasculare (HTA, ateroscleroză coronariană, tulburări de conducere) şi cele dismetabolice (diabet, dislipidemie, hiperuricemie), starea de nutriţie deseori deficitară, deficienţele vitaminice şi consecinţele excesului de medicamente (diuretice, corticoizi) etc.

Tot acest mozaic clinic dependent mai mult sau mai puţin de hiperfuncţia paratiroidiană întâlnit la bolnavul de peste 70 ani în asocieri şi cu intensităţi diferite, mergând până la criza hipercalcemică, contribuie la declinul calităţii vieţii, dominat de riscul producerii fracturilor şi/ sau accidentelor vasculare şi la un prognostic vital imprevizibil.[12]

Diagnosticul bioumoral (exceptând concentraţia fosforului la limita inferioară a normalului, creşterea nivelului PTH şi a markerilor formării şi reabsorbţiei osoase odată cu vârsta) ca şi cel imagistic nu are caractere specifice.

BMD indică o densitate osoasă redusă la nivelul coloanei lombare şi colului femural.

Chirurgia – unicul tratament definitiv al HPP – trebuie atent indicată la bolnavii peste 70 ani. De altfel recomandările NIH formulează clar vârsta sub 50 ani drept criteriu ferm pentru practicarea paratiroidectomiei, observaţiile peste această vârstă beneficiind în primul rând de tratamentul medical.[12,13]

O abordare "holistică" a acestor bolnavi cu aprecierea şi compensarea corectă a comorbidităţii ca şi apelul la posibilităţile chirurgiei minim

Scanned with OKEN Scanner

invazive şi anesteziei locale, au condus la practicarea cu curaj a exerezelor paratiroidiene „concise", la pacienţi cu vârste peste 70 ani şi chiar la octogenari sau nonagenari, cu rezultate postoperatorii apreciabile şi morbiditate redusă, mortalitate minimă şi prezervarea calităţii vieţii.[13,14]

Totuşi din perspectivă geriatrică la hiperparatiroidienii vârstnici trebuie formulate criterii diferite pentru indicaţia tratamentului operator comparativ cu pacienţii adulţi. Printre acestea sunt incluse:

- accentuarea rapidă şi/sau complicaţii majore a disfuncţiei renale şi nefrocalcinozei;
- reducerea semnificativă peste 2 ,5 DS a densităţii osoase cu fracturi repetate;
- deficienţa marcată de vitamină D;
- apariţia unei crize hipercalcemice.[14]

Contraindicaţiile actului chirurgical sunt legate de preferinţele pacientului, vârsta avansată şi expectanţa de viată limitată sau necunoscută şi imposibilitatea de a deosebi deteriorarea biologică şi în special neuropsihică legată de vârstă de cea determinată de HPP.

Hiperparatiroidismul primar asociat cu sarcina este foarte rar descris în literatură Schentz (2002, 2005) vorbind de mai puţin de 200 observaţii publicate din care doar 10 au beneficiat de indicaţie chirurgicală.[15,16]

Fără să influenţeze direct naşterea şi lăuzia, în timpul sarcinii hipercalcemia poate avea fie o evoluţie asimptomatică în 4 din 5 cazuri, fie poate fi însoţită de manifestări diverse – dispeptice: greţuri şi vărsături severe confundabile cu „hiperemesis gravidarum", miastenie, tulburări psihonevrotice, HTA şi aritmii, modificări osoase şi urinare (litiază, calcinoză, infecţii), preeclampsie şi chiar criză hipercalcemică acută.[17-19]

Măsurarea sistematică a calciului seric în cursul sarcinii – orientează puţinele observaţii de hipercalcemie către un algoritm investigaţional precis în sensul diagnosticului şi tratamentului corespunzător al unui eventual HPP.

Hipercalcemia poate fi descoperită întâmplător sau retrospectiv, nivelul cationului fiind crescut în lichidul amniotic şi mai puţin în laptele matern.

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţiile produsului de concepţie – mai riscante decât cele descrise la mamă – înglobează lipsa de dezvoltare şi chiar moartea intrauterină a fătului, naşteri premature sau avort spontan, hipocalcemie neonatală manifestată prin tetanie şi convulsii în primele 1-4 săptămâni după naştere.

Incidenţa şi intensitatea suferinţelor materne şi fetale pot fi controlate în ultima perioadă a sarcinii de un tratament medical obişnuit pentru ca în cazul unor fenomene clinice şi biologice deosebite în condiţiile unui diagnostic localizator cert să se recurgă la paratiroidectomie - printr-un procedeu electiv sub anestezie locală – practicată de preferat în cel de al doilea trimestru de sarcină.[16,20]

Hiperparatiroidismul primar acut (HPP acut, criza sau furtuna hiperparatiroidiană, criza hipercalcemică) constituie o exarcerbare dramatică – din fericire rar întâlnită – a manifestărilor hipercalcemice din adenoamele şi mai rar hiperplazia sau cancerele paratiroidiene având, în lipsa unui diagnostic şi tratament prompt, o evoluţie fatală.[21]

Prima observaţie de HPP acut este o descriere necroptică aparţinând lui Dawson (1923) şi a fost urmată de o reproducere experimentală realizată de Collip şi Clark (1925). În seriile limitate publicate incidenţa acestei veritabile "intoxicaţii cu calciu" este apreciată între 1,6 – 6% deşi Ntaios (2007) colectează din literatură doar circa 200 observaţii "autentice".[22-24]

Cauzele hiperproducţiei bruşte de PTH nu sunt cunoscute, unele observaţii succedând anesteziei, unui act operator sau unor infecţii, Hanes (1939) relatând un caz declanşat de palparea repetată a unei "tumorete" cervicale.[25] În producerea complicaţiei, creşterea abruptă a nivelului PTH este legată de o activitate secretorie maximă a masei crescute a celulelor paratiroidiene hiperfuncţionale din adenoamele voluminoase sau unele carcinoame potenţată de nivele anormale ale calciului seric. Se pot observa însă nivele ridicate ale calcemiei fără manifestări clinice acute făcând plauzibilă ipoteza că în determinismul crizei mai importantă este creşterea intempestivă doar a calciului ionic. Oricum concentraţia serică a calciului depăşeşte 14 –15 mg% putând ajunge până la 20 mg%. Caracteristice sunt valorile impresionante ale PTH care pot atinge şi depăşi de peste 30 de ori concentraţia normală a hormonului.[21,24]

Scanned with OKEN Scanner

Clinica HPP acut este polimorfă şi derutantă (excepţional poate fi prima manifestare a bolii) reunind simptome extrem de variate: anorexie, greaţă şi vărsături progresive, dureri abdominale (fiind subliniată asocierea extrem de gravă dintre HPP acut şi pancreatita acută semnalată în unele din observaţii) dar şi astenie, apatie, somnolenţă mergând până la letargie, confuzie mintală şi comă. Se adaugă exacerbarea suferinţelor osteomusculare, poliurie care se transformă în oligurie cu deshidratare şi insuficienţă renală acută ca şi HTA, bloc AV, tulburări grave de ritm, fibrilaţie ventriculară, stop cardiac şi deces.

Desigur există observaţii cu intensitate mai redusă atât a sindromului clinic cât şi a tulburărilor biochimice care permit prelungirea tratamentului medical şi controlul pacientului în afara actului chirurgical.[21,24]

Principiile terapeutice actuale urmăresc reducerea rapidă şi efectivă a valorilor calcemiei forţând diureza şi implicit calciureza, rehidratarea şi corectarea maxim posibilă a tulburărilor clinice şi mai ales metabolice coexistente, în vederea practicării cât mai precoce a exerezei glandei hiperactive, unicul gest eficient şi definitiv.[26]

Este necesară aşadar o hidratare corespunzătoare, bolnavul trebuind să bea aproximativ 3 l în 24 ore pentru a avea o diureză de 2 -2,5 l/24h. La această cantitate monitorizarea calciului şi potasiului seric este mandatorie.

Concentraţia de calciu mai mare de 3 mmol/l mai ales în condiţiile în care se adaugă vărsături, impune reechilibrarea electrolitică prin administrarea de soluţii saline şi potasiu.

Diureza trebuie asigurată prin prescrierea de preparate tiazidice, în doze depăşind 100 mg/h cu un efect calciuretic direct.

Trebuie recurs precoce la folosirea bifosfonaţilor, varietăţile potente ale acestor preparate necesitând doze mai reduse şi limitând uzul calcitoninei şi mithramicinei (recomandate conjunctural). [27]

Corticoizii reduc absobţia calciului şi scad calcemia fiind indicaţi doar în asocierea cu intoxicaţii cu vitamina D.

În condiţiile în care diureza orară nu evoluează favorabil este obligatorie hemodializa.

La capătul a 24 maximum 48 ore, ameliorările clinice şi ale echilibrului hidroelectrolitic astfel obţinute permit în majoritatea cazurilor

Scanned with OKEN Scanner

o paratiroidectomie de urgență care asigură în unele cazuri vindecarea acestor complicații dramatice ale HPP.

Deşi încărcată cu o mortalitate net superioară operației elective – 2,8 versus 0,1%, paratiroidectomia pentru HPP acut înregistrează în prezent 98% succese, cu obținerea promptă a eucalcemiei şi remisiune simptomatică spectaculară şi de durată. [26]

Hiperparatiroidismul indus de administrarea de litiu. Litiul este larg utilizat în psihiatrie în special în episoadele maniacale acute şi dezordinile bipolare. Administrarea acestui produs determină după intervale diverse creşterea concentrației serice a calciului şi a PTH ca şi hipocalciurie. În plus terapia cu litiu poate "demasca" un HPP latent, fiind descrise şi observații legate de HP secundar sau terțiar.[28-30]

HPP indus de litiu produce manifestări similare cu cele ale HPP obişnuit: astenie, fatigabilitate, HTA, tulburări de ritm cardiac, bradicardie, reducerea intervalului QT – toate conferind acestor observații un plus de gravitate şi rareori chiar un risc vital.

Pe de altă parte există şi trăsături clinice care deosebesc această varietate de HPP comun: osteopenia este moderată, litiaza urinară rar descrisă iar excreția urinară a calciului puțin influențată. "Cheia" diagnosticului o constituie însă normalizarea calcemiei şi dispariția diverselor simptome în momentul întreruperii terapiei.[28]

Substratul anatomic al acestor rare observații este hiperplazia glandulară cu o posibilă transformare pseudoadenomatoasă în timp.[29]

Mecanismele prin care litiul produce o adevărată resetare a homeostaziei calcice sunt diverse: inhibiția transportului calciului peste membranele celulare, creşterea pragului senzorilor de calciu în celulele paratiroidiene responsabile de stoparea secreției de PTH care continuă în pofida hipercalcemiei şi, în sfârşit, inducerea directă a hiperproducției hormonale.

În cele mai multe astfel de observații, tratamentul medical – în special administrarea de cinacalcet – este eficace, restrângând indicațiile chirurgiei la cazurile în care folosirea litiului nu poate fi întreruptă iar hiperfuncția glandulară susținută de modificări anatomice, persistă şi chiar se agravează.[30]

Scanned with OKEN Scanner

Particularităţi clinice şi evolutive ale carcinomului paratiroidian. Deşi descrierea princeps a carcinomului paratiroidian (CP) în literatură este atribuită lui De Quervain (1904)[31], observaţia acestuia nu este unanim confirmată astfel că primele menţiuni ale tumorii rămân cele făcute în 1933 de Sainton în Franţa şi Priestley în SUA[32,33]. Afecţiunea este rară, fiind publicate doar circa 700 CP "autentice", iar incidenţa acestora în cadrul HPP se situează intre 0,2-5,4%, mai ridicată în studiile japoneze[34-37]. În experienţa românească sunt relatate puţine cazuri, seria proprie însumând trei asemenea observaţii. [38]

Etiologia CP este necunoscută, în unele cazuri fiind constatată existenta unei iradieri cervicale iar între factorii de risc asociaţi este inclusă apariţia tumorii în cadrul unui HPP familial în special NEM şi sindromul HPP – tumoră maxilară (CP prezent în 15% din cazuri).

Sunt semnalate de asemenea pierderi alelice pentru gena supresoare RB (retinoblastom), implicarea locusurilor unor oncogene (1q, 5q, 9q, 16q, 19q, Xq) sau gene supresoare tumorale (1q, 3q, 4q, 13q, 21q) ca şi expresia crescută a ciclinei D1 (PRAD).[36,37]

CP se caracterizează prin intensitatea deosebită în special a sindromului hipercalcemic osos şi urinar (deseori asociate) şi valori exagerate ale constantelor biologice, toate cu evoluţie capricioasă, uneori lentă alteori rapidă şi tendinţa la complicaţii severe: HPP acut, episoade de pancreatită acută, hemoragii recurente sau perforaţii ulceroase, fracturi iterative.

În 15% din observaţii tumora cervicală poate fi palpată. [36-38]

Bolnava CM de 32 ani este adresată clinicii cu stare generală influenţată, caşexie (40 kg), anemie secundară, osteită fibroasă generalizată cu sechele de fracturi recente multiple (humerus drept şi femur bilateral) şi litiază renală stângă pentru care s-a practicat ESWL.

Examenul clinic relevă o formaţiune tumorală cervicală de circa 3 cm diametru de consistenţă fermă situată paramedian drept, cu caracter hiperecogen la examenul ultrasonografic, calcemia: 13,6 mg%, iPTH: 390 ng/l, FA: 340 ui. Intraoperator se identifică o tumoră ovalară incapsulată de culoare gri-gălbuie având circa 3x2x2 cm (35g) care se extirpă relativ facil (absenţa aderenţelor) în cadrul unei excizii lărgite a lobului tiroidian adiacent.

Scanned with OKEN Scanner

Nu se constată adenopatie.

Fig. 21. Bolnava CM, 32 ani. Aspect intraoperator.

Examenul histopatologic relevă diagnosticul de carcinom paratiroidian cu celule principale.

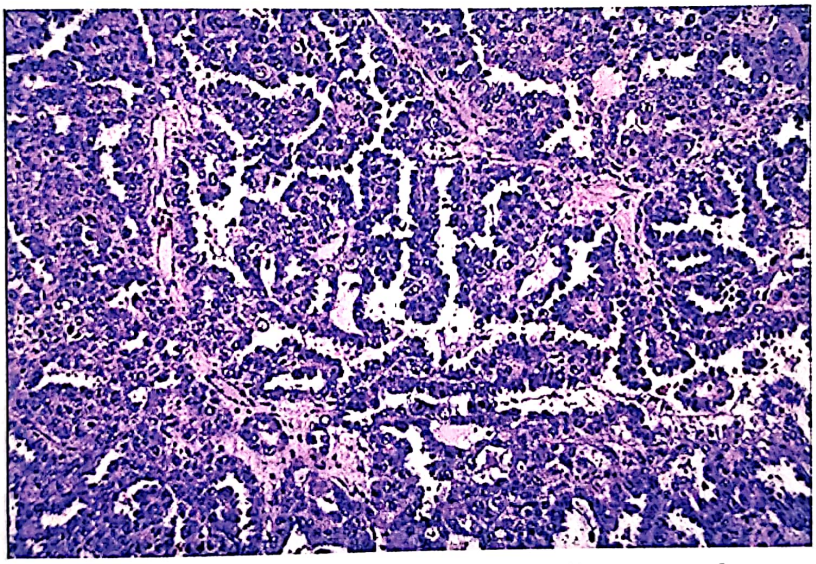


Fig. 22. Bolnava CM, 32 ani. Examen microscopic: carcinom paratiroidian cu celule principale (HE x 100).

După o evoluție clinică favorabilă de 8-9 luni cu ameliorarea simptomatologiei și normalizarea calcemiei, valorile acesteia reîncep să crească, tulburările clinico-metabolice se reinstalează și apar metastaze generalizate, toate acestea producând decesul la 14 luni postoperator.

Anomaliile bioumorale comune în HPP benign ating de regulă nivele anormale în cazul CP : calcemia depășește 14 mg/l (3,5 mmol/l), iPTH

Scanned with OKEN Scanner

creşte de 3-10 ori comparativ cu valoarea obişnuită. Cresc de asemenea concentraţiile serice ale fosfatazei alcaline şi subunităţilor A şi B ale gonadotrofinei chorionice.

Explorările imagistice: ultrasonografia, RMN, scintigrafia cu Tc 99m sestamibi sau SPECT furnizează informaţii obiective privind dimensiunile şi topografia tumorii (uneori ectopică) – valoroase în planificarea exerezei – dar nu precizează diagnosticul.

In ciuda tabloului simptomatic şi umoral extrem de sugestiv, diagnosticul CP este considerat extrem de dificil fiind deseori eronat sau câteodată tardiv, cu consecinţe nefaste pentru prognostic. Puncţia biopsie şi biopsia extemporanee sunt considerate nerelevante şi chiar prohibite datorită riscului real de însămânţare astfel ca în majoritatea cazurilor diagnosticul definitiv devine cel stabilit prin examenul la parafină care însă poate furniza erori fals positive sau – mai grav – fals negative. În numeroase cazuri un "adenom" certificat de un anatomopatolog antrenat recidivează după o perioadă de timp variabilă, cu caractere net maligne.[38-40]

Incertitudinile diagnosticului sunt legate de examenul microscopic (chiar şi cel ultrastructural), fiind specialişti care consideră ca argument cert de malignitate doar prezenţa recidivelor loco-regionale sau/şi a metastazelor.

Evoluţia poate fi lentă cu simptomatologie şi hipercalcemie progresivă şi invazie limfoganglionară sau metastaze cu apariţie tardivă ori dimpotrivă cu mers rapid, fenomene clinice intense, extensie locală şi la distanţă accelerate şi sfârşit letal, determinat mai mult de tulburările necontrolabile ale hipercalcemiei decât de extensia cancerului.

Prognosticul CP în general imprevizibil poate fi uneori mai favorabil, fapt explicat de morfologi prin structura "bine diferenţiată" a tumorii care furnizează supravieţuiri prelungite după un act chirurgical corect executat contrastând cu observaţii cu tendinţă larg invazivă, malignitate extremă şi final rapid.[38-40]

Bibliografie selectivă

1. **Clark OH, Duh QY:** Primary hyperparathyroidism, a surgical perspective. Endocrinol Metab Clinic North Am 1989, 18: 701-14

Scanned with OKEN Scanner

2. **Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD:** Hypercalcemia in Chap 9: Metabolic Bone Disease in Gardner DG, Shoback D (eds), Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 8th Ed, Mc GrawHill Co, New York 2007: 299-309
3. **Bringhurst FR, Dernay MB, Kronenberg HM:** Hypercalcemic Disorders. Chap 26 in Williams RH, Kronenberg HM (eds) Williams Textbook of Endocrinology, 11th Ed , Saunders Elselvier, Philadelphia 2008: 1323-38
4. **Weller PJ.** Diagnostic d'une hypercalcemie. In J Barbier, JF Henry. L'hyperparathyroïdisme primaire. Rapport présénté au 93e Congrès Francais de Chirurgie Springer-Verlag, Paris 1991 : 44-50
5. **Albright F:** Case records of the Massachusetts General Hospital case 27461. N Engl J Med 1941, 225: 789-91
6. **Lafferty FW:** Differential diagnosis of hypercalcemia. J Bone Miner Res 1991, 6(Suppl 2): S 51 - 9.
7. **Heath D :** Evaluation of the Hypercalcemic Patient. Differential Diagnosis Chap 41 in Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds). The Parathyroids. Basic and Clinical Concepts, 2nd Ed. San Diego, Academic Press 2001: 660-70
8. **Allo M, Thompson NW, Harness JK**: Primary hyperparathyroidism in children, adolescents and young adults. World J Surg 1982, 6:671-6.
9. **Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J** et al: Primary Hyperparathyroidism in pediatric patients. Pediatrics 2005, 115: 974-80.
10. **Lund HT:** Primary hyperparathyroidism in childhood. Acta Pediatrica 2008, 62: 317-20.
11. **Chen H, Parkerson S, Udelsman R.** Parathyroidectomy in the ederly: do the benefits outweigh the risks? World J Surg 1998, 22:531-5.
12. **Boonen S, Vanderschueren D, Petermans W** et al: Primary hyper-parathyroidism: diagnosis and management in the older individual. Eur J Endocrinol 2004, 151:297-302.
13. **Irvine GL 3rd, Carneiro DM**: "Limited" parathyroidectomy in geriatric patients. Ann Surg 2001, 233:612-6.
14. **Ben Haim M, Zwas ST, Munz Y** et al: Focused minimally invasive radiofocused parathyroidectomy: a feasible and safe option for elderly patients with primary hyperparathyroidism. Isr Med Assoc J 2003, 5 325-8.
15. **Schantz PT, Curry PL**: Hyperparathyroidism in pregnancy: evolution before management. Obstet Gynecol Surv 2002, 57:365-76.
16. **Schantz PT, Thaxton S**: Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2005, 60:672-8.
17. **Kelly TR**: Primary hyperparathyroidism in pregnancy. Surgery 1991, 110;1028-4.
18. **Tollin SR**: Course and outcome of pregnancy in a patient with mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism diagnosed before conception. Amer J Med Sci 2000, 320:144-7.
19. **Ross SC** : Primary hyperparathyroidism in pregnancy. Proc UCLA Healthcare 2000,4:7-10
20. **Mestman JH**: Endocrine Diseases in Pregnancy. Glob. Libr women's med. (ISSN:1756.2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10168.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL HIPERPARATIROIDISMULUI PRIMAR

Axiomatic hiperparatiroidismul primar este o afecţiune de resort exclusiv chirurgical. Statisticile clasice şi actuale pe serii tot mai importante de bolnavi, preponderenţa leziunilor adenomatoase în etiologia bolii - şi mai ales rezultatele apropiate de ideal : 95 – 98% vindecări postchirurgicale - susţin fără rezerve această afirmaţie. [1-4]

Fără îndoială că de la debutul ezitant dar spectacular al operaţiilor lui Mandl sau Richardson chirurgia glandelor paratiroide a cunoscut mai ales în cursul ultimelor decenii, o dezvoltare importantă lărgindu-şi indicaţiile şi posibilităţile tehnice şi mai ales ameliorându-şi continuu performanţele în condiţiile reducerii până la anulare a morbidităţii şi mai ales a mortalităţii.

Progresele realizate în acest domeniu au fost posibile datorită concordanţei unor factori favorizanţi:

- studiile moderne în domeniul embriologiei, anatomiei chirurgicale şi fiziologiei normale şi patologice a acestor glande cu identificarea şi rezolvarea leziunilor multiple sau ectopice ca şi a variantelor infraclinice (asimptomatice ori oligosimptomatice) sau a celor cuprinse în asocieri patologice ereditare ;
- un rol nu mai puţin important revine metodelor de screening multifazic şi dozărilor sistematice ale calcemiei care în ţările dezvoltate au crescut în mod dramatic incidenţa bolii – mai ales în varietăţile sale asimptomatice – dirijând către soluţionare chirurgicală un număr tot mai mare de bolnavi ;
- s-au adăugat progrese tehnice atât în privinţa dozărilor hormonale cât mai ales în privinta examenelor localizatoare pre şi intraoperatorii oferind chirurgilor în 70 – 80% din cazuri precizări de ordin topografic, etapa "anatomică" a chirurgiei paratiroidiene fiind astfel depăşită;
- în egală măsură perfecţionarea şi diversificarea continuă a tehnicilor chirurgicale a condus la inlocuirea paradigmei tradiţionale a explorării bilaterale şi extensive pentru evaluarea tuturor paratiroidelor, cu o abordare mai eclectică, unilaterală, „concisă" cu incizii reduse,

Scanned with OKEN Scanner

economie de timp şi spitalizare (chirurgie ambulatorie cu anestezie locală) şi rezultate cosmetice şi mai ales clinice spectaculare;

- cooperarea riguroasă în echipe incluzând specialişti exploraţionişti (medicină nucleară, imagistică, biochimie umorală), imunologi şi chiar geneticieni, morfopatologi ultraspecializaţi, endocrinologi, anestezişti-reanimatori şi ....chirurgi;
- experienţa deosebită acumulată la nivelul unor centre de prestigiu care a permis în cadrul unor conferinţe de consens codificarea până la amănunt a algoritmului dignostic, indicaţiilor şi metodelor chirurgicale.

TRATAMENTUL MEDICAL

Constituie o alternativă recomandată şi folosită in HPP pentru observaţiile real asimptomatice care necesită însă o prefectă dispensarizare. Se adaugă bolnavii cu contraindicaţii de ordin general (vârstă, copatologie), refuzul sau eşecul operaţiei (dacă reintervenţia nu poate fi luată în consideraţie). Unele din preparatele utilizate în HPP pot fi indicate şi în hiperparatiroidismul renal sau cancerul paratiroidian. Scopul este limitarea progreselor hipercalcemiei şi a efectelor acesteia. [3-5]

Măsurile de ordin general însumează o hidratare corespunzătoare a acestor pacienţi in special vara sau în regiunile călduroase, o dietă săracă în calciu (sub 1,5g/24h), viaţă activă cu evitarea sedentarismului.

Administrarea de diuretice tiazidice propusă pentru creşterea excreţiei de apă şi calciu şi inhibiţia reabsorbţiei clorului trebuie evitată deoarece agravează hipercalcemia.

În egală măsură folosirea vitaminei D în situaţia unor deficienţe asociate deşi ameliorează unele efecte biologice (secreţia de PTH) poate agrava în timp hipercalcemia.[6]

Unele studii precoce au sugerat ameliorarea hipercalcemiei prin terapie cu estrogeni.[7]

Au fost preferaţi însă modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (raloxifen) cu un efect benefic în special la pacientele cu HPP apărut în postmenopauză deoarece previn şi reduc resorbţia progresivă şi implicit markerii turnoverului osos, ameliorând densitatea scheletică. În schimb aceşti compuşi influenţează mai puţin nivelul calcemiei şi aproape deloc concentraţia PTH, vitaminei D sau excreţiei urinare a calciului.[8]

Scanned with OKEN Scanner

Bifosfonaţii (alendronat, clodronat, pamidronat, etc) apar ca preparate care reduc resorbţia şi cresc densitatea osoasă în special la nivelul coloanei şi femurului, controlând nivelul calcemiei dar deloc semnificativ pe cel al PTH. Administrarea bifosfonaţilor apare utilă la bolnavii cu risc chirurgical. Alendronatul, preparatul cel mai utilizat produce o reducere lentă şi importantă dar întinsă doar pe 3-6 luni, a concentraţiei calciului şi fosforului seric precum şi a secreţiei calciului urinar.[9]

Atât bifosfonaţii cât şi modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici au în principal efecte antirezorbtive osoase fiind indicate la bolnavi cărora ca primă opţiune trebuie să li se asigure protecţia împotriva complicaţiilor scheletice ale hiperfuncţiei paratiroidiene.

În sfârşit clonarea receptorilor de calciu a concentrat eforturile către identificarea unor produse care pot corecta mecanismele intime ale secreţiei de PTH. Astfel calcimimeticile (cinacalcet) influenţează funcţia glandulară prin fixarea pe site-ul alosteric al receptorilor de calciu (CaR) conducând la inhibiţia transcripţiei genei şi secreţiei PTH, proliferării celulare şi hiperplaziei glandulare. Ele determină o reducere efectivă atât a nivelului calciului seric (influenţând şi excreţia sa urinară) - uneori până la obţinerea normocalcemiei pe perioade prelungite – cât şi al PTH. În schimb turnoverul şi densitatea osoasă nu sunt modificate.[10-12]

In prezent însă cinacalcetul este administrat preferenţial pentru controlul hipercalcemiei simptomatice la bolnavii care nu suportă sau refuză intervenţia chirurgicală.[12]

Această medicaţie poate fi recomandată şi în hiperparatiroidismul renal sau cancerul paratiroidian.

Compus cu efect similar, NPS R-568 apare ca un modulator alosteric al CaR care potenţează efectele agoniştilor cationici asupra acestor receptori şi inhibă secreţia PTH în formele medii sau apărute la menopauză ale HPP părând să aibă efecte favorabile pe termen lung.[13]

Urmărindu-se evoluţia cu sau fără aceste măsuri terapeutice pe termen lung (10-15 ani) s-a constatat accentuarea osteoporozei şi mai ales a riscului de fracturi ca şi a tulburărilor cardiovasculare – angină pectorală, aritmii, infarct miocardic sau stroke dar un curs ceva mai favorabil al tulburărilor legate de litiaza urinară (colici, infecţii).[14-16]

Scanned with OKEN Scanner

O terapie medicală intensivă şi accelerată impune şi HP acut – adevărată urgenţă majoră – urmărindu-se în paralel cu un demers diagnostic tenace pentru a exclude o altă etiologie a hipercalcemiei, o reducere cât mai rapidă a concentraţiei serice a calciului seric pentru a indepărta riscul vital şi a permite practicarea paratiroidectomiei salvatoare în condiţii sigure.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratatele ca şi publicaţiile din întreaga lume sunt unanime în a defini chirurgia ca principala dacă nu unica modalitate terapeutică în HPP – indiferent de leziunea cauzatoare – precizând în acelaşi timp caracterul definitiv şi rata înaltă de succes depăşind 95% pentru cazurile operate de chirurgi cu experienţă în centre specializate.[17-22]

Paradigma clasică a explorării bilaterale cervicale cu identificarea tuturor celor patru paratiroide şi extirparea glandelor modificate de volum constituie o etapă anatomică în care expertiza operatorului egalează sensibilitatea şi specificitatea celor mai rafinate explorări localizatoare.[23]

Performanţele în continuă dezvoltare ale acestora din urmă şi faptul că 80-85% din observaţiile de HPP sunt determinate de adenoame unice ca şi argumente de ordin cosmetic, durata şi costul operaţiilor, posibilităţile efectuării în regim ambulator şi cu anestezie locală în condiţiile unor rezultate comparabile sau chiar superioare au promovat în ultimele decenii chirurgia minim invazivă a paratiroidelor.[24-27]

Fără a se contrapune cele două tendinţe au ca teritoriu comun problema indicaţiilor şi mai ales a momentului operator.

Dacă recomandările conferinţelor de consens ale Institutului Naţional de Sănătate (NIH) din SUA (1991, 2002) respectiv a Societăţii de Endocrinologie din Franţa (2004) au formulat recomandări clare privind indicaţiile chirurgicale în HPP, dilemele persistă totuşi în ceea ce priveşte atitudinea în cazurile de HPP asimptomatic sau chiar oligo-simptomatic.[24,28,29]

Sunt puţine studii hotărâtoare privind istoria naturală a acestor ultime varietăţi care constituie o proporţie semnificativă în incidenţa şi prevalenţa observaţiilor de HPP. Astfel unele cercetări au constatat condiţia stabilă a acestor bolnavi în ceea ce priveşte nivelul calcemiei ,

Scanned with OKEN Scanner

funcţia renală, eventuala litiază şi chiar osteoporoza coexistentă fiind staţionare pe perioade întinse până la un deceniu şi chiar peste.[15,16]

Argumentele în vederea unei atitudini active sunt prezente în lucrări în egală măsură convingătoare care formulează ecuaţia „HPP diagnosticat şi încadrabil în indicaţiile NIH egal paratiroidectomie", subliniind ameliorarea cuantificabilă clinic şi biologic a calităţii vieţii, anularea riscului unor rare dar eventuale complicaţii ca şi raportul cost-beneficiu în timp.

Fără îndoială din aceste studii cu caracter populaţional lipsesc parametri evolutivi pentru ceea ce ne place să numim destinul biologic al fiecărui caz în parte pentru care răspunderea în alegerea celei mai bune soluţii aparţine echipei care monitorizarea acestor bolnavi.

Repetând formularea profesorului Juvara (1983) „intervenţia chirurgicală rămâne principala armă terapeutică în HPP în special în formele cu hipercalcemie severă şi cu complicaţii (osoase sau renale) ori asocieri morbide, toate constituind o indicaţie formală pentru cervicotomie" valabilă şi în prezent pentru 20% din cazuri - din păcate mai mult pentru unele ţări subdezvoltate sau „în tranziţie prelungită" redăm mai jos indicaţiile ferme ale NIH formulate în 1991 şi completate în 2002 [24,28,30]:

- nivel al calciului seric depăşind cu 1 mg% (0,25 mmol) limita superioară a normalului;
- existenţa în antecedente a unui episod hipercalcemic cu risc vital;
- reducerea clearance-ului la creatinină sub 70% din valorile normale;
- prezenţa unei litiaze renale;
- creşterea marcată a calciuriei depăşind 400 mg/ 24 h;
- BMD la nivelul coloanei lombare, coapsei sau porţiunii distale a radiusului este redusă: scorul T<2,5;
- vârsta pacientului sub 50 ani;
- situaţiile în care supravegherea medicală prelungită nu este posibilă sau dorită de pacient.

Am adăuga la acestea şi câteva din indicaţiile de ordin clinic formulate în ediţia anterioară a acestei monografii:

- HPP care provoacă, se asociază sau complică evoluţia bolii ulceroase, a diverselor suferinţe pancreatice sau a hipertensiunii arteriale;

Scanned with OKEN Scanner

- chirurgia trebuie indicată chiar şi la bolnavii vârstnici a căror pondere statistică este în creştere şi la care indicaţia este formulată de starea generală bună, de absenţa unor asocieri patologice prohibitive ca şi de succesele postoperatorii, cu morbiditate şi mortalitate foarte reduse;
- cazurile rare de HPP la copii (între 3 şi 16 ani) sau la gravide (paratiroidectomia fiind programată în trimestrul al doilea al sarcinii);
- cazurile de explorare incompletă, eşec sau recidivă după intervenţia primară, în condiţiile unei reevaluări şi mai ales a unor studii localizatoare concludente;
- observaţiile în care prezenţa tumorii, evoluţia rapidă şi gravă a sindromului clinic sugerează prezenţa unui carcinom paratiroidian;
- paratiroidectomia constituie o etapă terapeutică obligatorie în observaţiile de NEM 1 cât şi în unele de NEM 2A.[31]

Contraindicaţiile paratiroidectomiei pot fi legate de vârsta avansată şi de starea generală alterată dar mai ales de coexistenţa cu alte afecţiuni grave (cardiorespiratorii, renale, hepatice, neurologice, neoplazice etc.) ori cu deficienţe funcţionale sau organice ale diverselor aparate sau sisteme consecutive HPP şi în special insuficienţa renală oligoanurică. Trebuie totuşi acordată o şansă şi bolnavilor gravi cu leziuni avansate dar prezentând încă o rezervă funcţională renală minimă.

PREGĂTIREA PREOPERATORIE

Explorarea chirurgicală a paratiroidelor implică precauţii comune oricărei intervenţii majore, care urmăresc stabilirea bilanţului biologic şi echilibrarea principalelor funcţii ale organismului. Acestora li se adaugă măsuri preventive specifice stării de hiperfuncţie glandulară şi patologiei derivate.[31,32]

Este necesară o anamneză amănunţită a suferinţei clinice ca şi a eventualelor asocieri morbide, o cercetare atentă a antecedentelor normale şi patologice, un examen clinic detaliat şi complet ca şi executarea tuturor investigaţiilor de laborator necesare în vederea aprecierii cât mai exacte a stării prezente a bolnavului. Aceasta cu atât mai mult în cazurile în care sindromul hipercalcemic are o intensitate deosebită, o istorie clinică îndelungată sau un curs acut, ceea ce crează premizele evoluţiei disproporţionale a unor suferinţe sistemice care cresc în mod corespunzător riscul operaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Aparţinătorii sau chiar bolnavii trebuie avertizaţi asupra posibilelor tulburări psihice care se pot instala postoperator datorită reajustării brutale a nivelului calciului seric către valorile normale. Episoadele sunt de regulă de scurtă durată, îmbracă forma unor stări depresive sau confuzive şi se remit spontan.

Executarea paratiroidectomiei este contraindicată atât timp cât bolnavul prezintă o infecţie acută a căilor respiratorii superioare. Catarurile nasofagiene, inflamaţiile sinusale sau traheobronhice vor trebui atent tratate. De asemenea, deşi bronhopneumopatiile cronice (frecvente la vârstnici) sunt mai greu de controlat terapeutic în perioada prechirurgicală, trebuie făcute eforturi în acest sens pentru a preveni orice condiţie care favorizează bronhospasmul, o intervenţie precipitată putând conduce la instalarea unui accident obstructiv respirator. Capacitatea funcţională respiratorie trebuie corect evaluată în special la cei cu hipoventilaţie consecutivă bronşitei cronice, scleroemfizemului sau astmului. În medicaţia acestor bolnavi vor fi evitate opiaceele sau barbituricele.

De asemenea este necesară o atentă evaluare a stării corzilor vocale, recurentul putând fi compresat primitiv sau lezat de o intervenţie anterioară, invadat de un carcinom al glandei şi mult mai rar deliberat sacrificat în chirurgia paratiroidiană.

Prezenţa unei hipertrofii tiroidiene sau chiar a unui hipertiroidism ori asocierea cu un cancer medular al tiroidei în NEM IIA trebuie corect diagnosticată înainte de intervenţie pentru adoptarea unei tactici chirurgicale corespunzătoare.

Aprecierea stării aparatului cardiovascular necesită, în afara evaluării manifestărilor clinice proprii HPP (în special hipertensiunea arterială) şi corectarea unor complicaţii cardiace specifice vârstei sau preexistente disfuncţiei endocrine (insuficienţă coronariană, tulburări de ritm etc.). Este necesară o atentă şi repetată examinare clinică şi electrocardiografică, completată la nevoie cu explorări dinamice. Calciul şi substanţele digitalice au efecte sinergice asupra miocardului astfel că ultimele trebuie administrate cu precauţie la bolnavii hipercalcemici.

Hipertensiunea arterială, care poate semnala prezenţa HPP, coexistă mult timp cu evoluţia endocrinopatiei, îngreunează pregătirea preoperatorie şi anestezia, reduce din şansele unei recuperări complete chiar după o paratiroidectomie reuşită şi, în fine, poate contribui la declanşarea unui

Scanned with OKEN Scanner

accident fatal cardiac sau cerebrovascular, la intervale de luni sau ani după intervenţie.

Decompensarea cardiacă, infarctul miocardic sau alte cardiopatii grave, constituie riscuri majore şi contraindică paratiroidectomia.

Răsunetul clinic asupra tubului digestiv şi glandelor anexe este concretizat prin apariţia celor două asocieri cunoscute: boala ulceroasă şi respectiv suferinţele pancreatice.

În ceea ce priveşte bolnavii ulceroşi, chiar dacă aceştia sunt asimptomatici, sunt indicate - atât pre cât şi postoperator – o dietă şi o medicaţie corespunzătoare care pot preveni apariţia unui accident perforativ sau hemoragic.

Hipercalcemia produce poliurie cu hipostenurie şi deshidratare consecutivă, fapt care impune o bună echilibrare hidroelectrolitică preoperatorie.

În sfârşit, subiecţii cu HPP au o tendinţă la hipercoagulabilitate şi accidente tromboembolice care trebuie prevenite şi tratate corespunzător.

ANESTEZIA

Anestezia în chirurgia HPP nu are particularităţi legate de tehnici sau de anumite droguri cu excepţia cazurilor de hiperparatiroidism acut care impun o echilibrare prechirurgicală intensivă şi eficace urmărind diminuarea rapidă a concentraţiei calciului seric alături de refacerea volemică şi o diureză corespunzătoare.[5, 32, 34]

Alături de anestezia generală – programată pentru o explorare extensivă cu o eventuală prelungire în timp sau necesitatea unui abord mediastinal – în prim planul acestei chirurgii a revenit anestezia locală care în numeroase observaţii realizează alături de tehnicile minim invazive „standardul de aur" în tratamentul operator al HPP.[34]

Sunt astfel practicate blocul cervical superficial singur sau completat de cel profund mai ales în cazurile rezolvate ambulatoriu (one day surgery). Se poate adăuga şi anestezia peridurală cervicală (C2 – C3).[34-37]

Anestezia generală este încă preferată în numeroase centre. Pregătirea preoperatorie este cea obişnuită în cazurile asimptomatice sau cele clinic manifeste dar necomplicate, cu echilibrarea hidroelectrolitică de rutină şi stimularea calciurezei.[33,36,38,39]

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile de **HPP acut** este necesar un tratament de urgență care asociază hidratarea masivă IV (4 – 6 l/24 ore) cu ingestia de lichide [2 – 3 l/24 ore) și administrarea de diuretice de ansă (furosemid), urmărindu-se diluarea concentrației calciului seric și totodată stimularea calciurezei și natriurezei prin reducerea rezorbției acestor ioni la nivelul tubului contort proximal. Este necesară și compensarea hipokaliemiei, hipomagneziemiei și hipofosfatemiei concomitente.

Aceste măsuri pot fi eficiente reducând semnificativ (până la 2 mg/l) nivelul calcemiei în majoritatea situațiilor iar în cazul unui răspuns nesatisfăcător se poate apela la măsuri suplimentare. Bifosfonații, droguri eficace în hipercalcemiile severe (mai puțin preparatele de primă generație), pamidronatul (în doze până la 90 mg/24 ore) și etidronatul (7,5 mg/Kgcorp, administrat în decurs de 2 ore) produc o coborîre rapidă deși tranzitorie a calcemiei. Ele prezintă însă efecte secundare (febră, hiperfosfatemie).

Au fost propuse și alte preparate: calcimimetice, calcitonina, mithramicina (plicamicina), glucocorticoizi, multe din ele cu efecte îndoielnice sau provocând reacții toxice. Ca ultimă resursă bolnavii pot fi supuși hemodialzei sau dializei peritoneale. Obținerea normocalcemiei permite executarea paratiroidectomiei. [35,38-39]

Particularitățile intraoperatorii ale anesteziei generale în cazul HPP presupun stabilitate volemică, monitorizare cardiovasculară (prevenirea hipotensiunii arteriale și controlul eventualelor tulburări de ritm) și prevenirea hipoventilației generatoare de acidoză respiratorie etc. Sunt utilizați agenți cu timp scurt de latență atât pentru inducție (thiopental, propofol, ketamină) cât și pentru relaxarea neuromusculară (succinilcolină, mivacurium dar și rocuroniu, vercuroniu, atracurium etc). Hipercalcemia importantă din HPP antagonizează și crește nevoile de miorelaxante. Menținerea anesteziei generale se obține cu analgezice opioide (fentanyl, sufentanyil), relaxante musculare nedepolarizante și gaze anestezice cu efecte combinate de potențare a hipnozei, analgeziei și relaxării musculare (protoxid de azot, sevo și izofluran) etc. [33,36,38,39]

Revenirea din anestezie se produce de regulă progresiv, fără incidente, prin epuizarea efectului amestecului de droguri utilizate. Eventualele reacții sistemice secundare ale acestora trebuie cunoscute și diagnosticate pentru a fi contracarate.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru anestezia loco-regională poate fi folosită o gamă largă de substanțe cu durată diferită de acțiune și în diluție corespunzătoare: xilină, procainã, mepivacainã, bupivacainã completate cu adrenalinã și medicație analgetică.

În sfârșit centrele specializate promovează anestezia „monitorizată" în care anestezia locală efectuată de chirurg este supravegheată activ de specialistul ATI care administrează oxigen, sedative, analgetice etc. În aceeași tendință trebuie amintită și hipnosedarea folosită în special de școala belgiană. [40,41]

TEHNICA OPERATORIE

Poziția bolnavului este asemănătoare cu cea pentru tiroidectomie, nefiind însă necesară aceeași hiperextensie a gâtului cu consecințele algice cunoscute. În plus, subiecții cu hiperparatiroidism primar au deseori leziuni artrozice cervicale, cu limitarea mobilității coloanei la acest nivel.

Este recomandată o ridicare a trunchiului în poziție semișezândă (cca 30^0) ca și a membrelor inferioare.

Incizia clasică transversală sau ușor curbată cu concavitatea orientată cranial este plasată la 1-2 cm deasupra furculiței sternale și are 6-8 cm lungime, limitele ei atingând relieful mușchilor sternocleidomastoidieni. Ea interesează pielea, țesutul celular subcutanat și platisma. Se practică o hemostază îngrijită a planurilor superficiale și eventual interceptarea venelor jugulare anterioare.

Pentru explorarea mediastinală incizia se completează caudal, sub forma literei T inversate, până la nivelul coastei a cincea.

Lamboul subplatismal superior este decolat până la nivelul osului hioid iar cel inferior până la marginea superioară a sternului.

Fascia cervicală superficială și cea mijlocie împreună cu mușchii subhioidieni sunt disociați longitudinal pe linia mediană, unii autori preferând și secțiunea transversală a sternocleidohioidianului și a sternotiroidianului pentru a permite un acces larg în loja tiroidiană.

Conceptul tradițional în chirurgia hiperparatiroidismului standardizat în deceniile 4-8 ale secolului trecut și confirmat prin rezultatele excelente obținute în timp, comportă deschiderea completă a compartimentului visceral al gâtului cu inventarierea și evaluarea

Scanned with OKEN Scanner

macroscopică (şi eventual histologică) a celor patru paratiroide înainte de adoptarea oricărei decizii de exereză. [42 - 51]

Investigaţiile preoperatorii orientează diagnosticul topografic şi lezional pe care în plagă chirurgul - ad hoc anatomist şi morfolog - trebuie să-l confirme stabilind pe baza reperelor topografice locaţia eu sau ectopică şi mai ales caracterul normal sau patologic al paratiroidelor.

Succesul explorării vizuale şi palpatorii comparative şi mai ales al aprecierii aspectului general al celor patru glande: locaţie, culoare, forme, dimensiuni şi chiar volum, consistenţă etc, depinde major de expertiza operatorului.

Numeroşi chirurgi susţin că paratiroidele şi leziunile acestora pot fi recunoscute cu o „certitudine raţională" în timp ce alţi specialişti subliniază pe lângă dificultăţile de localizare a micilor glande şi cele legate de diferenţierea clară între adenoamele de dimensiuni reduse şi hiperplazia nodulară - respectiv dintre ultima şi hiperplazia difuză - şi chiar a tuturor acestora de micronodulii tiroidieni, lobulii grăsoşi, ganglioni sau resturile timice. [42, 47-49]

Demersul operatorului poate fi sprijinit mai mult sau mai puţin de diversele metode complementare ale diagnosticului intraoperator: colorație intravitală, biopsie sau puncţie extemporanee, ecografie, dozări hormonale sau radioghidare cu gama cameră - toate concurând la precizarea diagnosticului de leziune şi adoptarea strategiei chirurgicale optime.

Rolul şi importanţa examenului histopatologic este actualmente mult diminuat de „concurenţa" alternativelor diagnostice, mulţi specialişti renunţând la practicarea sa în HPP şi folosindu-l doar în chirurgia leziunilor hiperplazice din hiperparatiroidismul sporadic şi cel renal, în NEM şi reintervenţii.[50-52]

Ordinea în care sunt cercetate cele două perechi de glande nu are importanţă fiind de obicei determinată de datele explorărilor localizatoare preoperatorii care pe lângă satisfacţia confirmării diagnostice reduc durata şi insistenţa explorării chirurgicale.

Pot fi căutate iniţial paratiroidele inferioare, sediul mai frecvent al leziunilor adenomatoase, acestea fiind situate în mod obişnuit sub intersecţia dintre artera tiroidiană inferioară (ATI) şi nervul recurent pe

Scanned with OKEN Scanner

faţa posterioară a polului inferior al tiroidei sau până la 5 mm lateral sau sub acesta.[49, 50]

Glandele au rareori o situaţie profundă fiind plasate de regulă înaintea nervului recurent (împins sau aderent de leziunile tumorale) devenind tot mai anterioare cu cât sunt mai jos situate.

Leziunile pot fi adiacente polului tiroidian sau suspendate în atmosfera celulogrăsoasă de sub acesta trebuind căutate de-a lungul ligamentului tirotimic şi al venelor tiroidiene inferioare (care trebuie menajate), până la cornul superior şi chiar corpul timusului a cărui teacă poate fi disociată. Prehensiunea şi tracţiunea blândă a timusului ajutată de dislocarea treptată, poate facilita exteriorizarea majorităţii relicvatului glandular. O timectomie pe cale cervicală aduce uneori surpriza plăcută a unei leziuni cu această topografie.

Ectopiile paratiroidiene inferioare sunt în general mai des întâlnite decât în cazul perechii superioare.

Cele mai multe pot fi găsite în ligamentul tirotimic şi resturile timice retromanubriale, latero sau retroesofagian în teaca vaselor cervicale sau chiar a nervului vag şi în 1-2% în mediastin.

Foarte rar explorarea înaltă a versantului lateral aerodigestiv şi a tecii jugulocarotiroidiene chiar până la unghiul mandibulei poate identifica o paratiroidă inferioară oprită în migraţie (clasicul paratimus).

În cazul în care se preferă începerea explorării cu paratiroida superioară indiferent de parte, atitudine recomandată în leziunile multiglandulare, este necesară mobilizarea şi expunerea progresivă şi cât mai extinsă atât în sens transversal cât şi în înălţime a feţei posterioare şi marginii posterointerne a lobului tiroidian.

Reclinarea anteromediană a acestuia (facilitată de interceptarea venei tiroidiene medii) concomitent cu tracţiunea laterală „gentilă" a pachetului vascular al gâtului şi disecţia boantă a şanţului traheoesofagian permite o vizualizare generoasă a acestei suprafeţe.

Totodată sunt evidenţiate ATI şi nervul recurent (care trebuie reperat nicidecum disecat), reperele anatomice majore ale acestei chirurgii.

În marea majoritate a cazurilor prin această decolare simplă şi exsanguă paratiroida superioară eutopică poate fi observată în 1/3 medie

Scanned with OKEN Scanner

glandulară deasupra ramului superior al ATI şi încrucişării vasului cu nervul recurent în apropierea tuberculului Zuckerkandl.

Glanda poate fi situată într-un mic crater tiroidian fiind acoperită de capsula glandulară sau proemină funcţie de volum în atmosfera celuloasă înconjurătoare. În afara situaţiei eutopice dezvoltarea şi eventuala migrare a paratiroidei superioare se produce în sens posteroinferior, mult sub ATI, lateral şi chiar înapoia axului aerodigestiv. Când este vorba de glande adenomatoase acestea - suspendate câteodată de un gracil pedicul vascular - pot fi mai degrabă palpate decât văzute până în mediastinul posterosuperior.

Rareori leziuni aplatizate sau alungite pot fi situate mai profund în parenchimul tiroidian fiind descoperite printr-o disecţie insistentă la nivelul 1/3 proximale a lobului glandular până la nivelul pediculului vascular – ale cărui ramuri pot fi interceptate parţial pentru explorarea teritoriului respectiv.

La capătul acestei explorări bilaterale, operatorul poate fi confruntat cu mai multe eventualităţi funcţie de caracterul uni sau multiglandular al leziunilor evidenţiate care, coroborate cu datele investigaţiilor pre şi intraoperatorii, permit decizia exerezei în acest moment sau fac necesară continuarea cercetării.

Trebuie reamintit că evidenţierea a patru glande nu exclude existenta unei paratiroide suplimentare în poziţie ectopică - mai ales când primele au un aspect normal.

Exereza glandelor trebuie să respecte principiul de bază al acestei chirurgii, îndepărtarea completă a parenchimului hipersecretant şi conservarea celui sănătos. Circumstanţa ideală pentru aplicarea acestuia este reprezentată de leziunile adenomatoase întâlnite din fericire în 80-85% din observaţiile de HPP, rezecţia exclusivă a acestora determinând o vindecare rapidă, spectaculară şi definitivă a bolii.

Adenomectomia paratiroidiană este o tehnică minuţioasă care este uneori de o simplitate nesperată, conjunctură care a condus la iniţierea chirurgiei unilaterale, „concise" şi mai apoi minim invazive.[47, 49, 52]

Odată identificată formaţiunea este eliberată progresiv şi complet de ţesuturile în general laxe înconjurătoare prin disecţie boantă şi puţine gesturi de diereză sau hemostază. (fig 23, 24) Trebuie evitate manipulările brutale sau secţionările nete care pot provoca efracţia capsulei formaţiunii

Scanned with OKEN Scanner

cu însămânţare de ţesut glandular determinând o recidivă morfofuncţională – paratiromatoza - iar în cazul unui carcinom o diseminare loco-regională.

Câteodată este necesară înterceptarea unui mic pedicul glandular care poate fi marcat cu un fir colorat sau clip metalic.

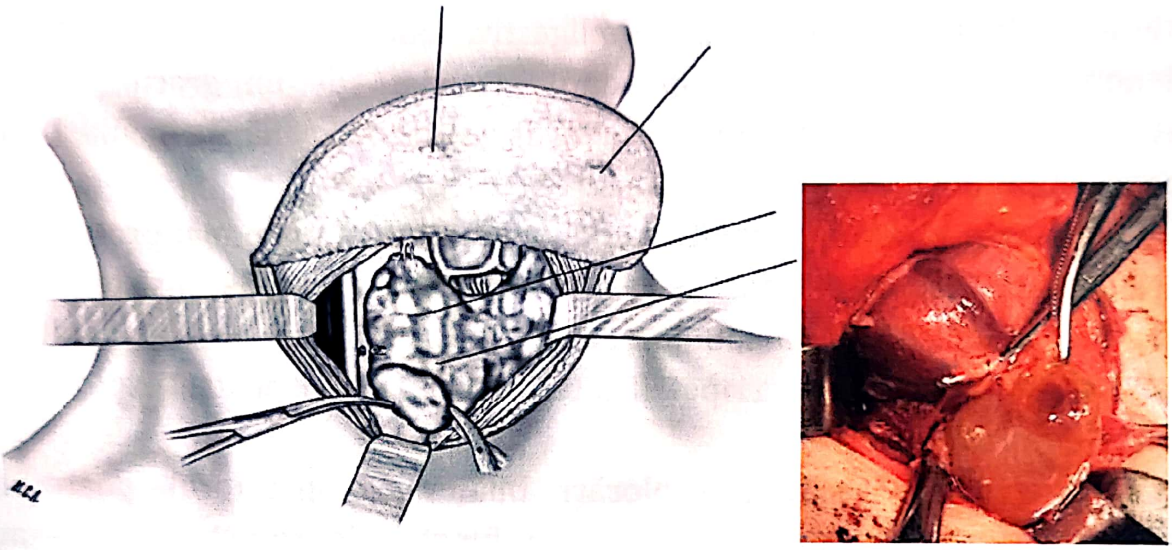


Fig. 23. Excizia unui adenom paratiroidian inferior drept (I).

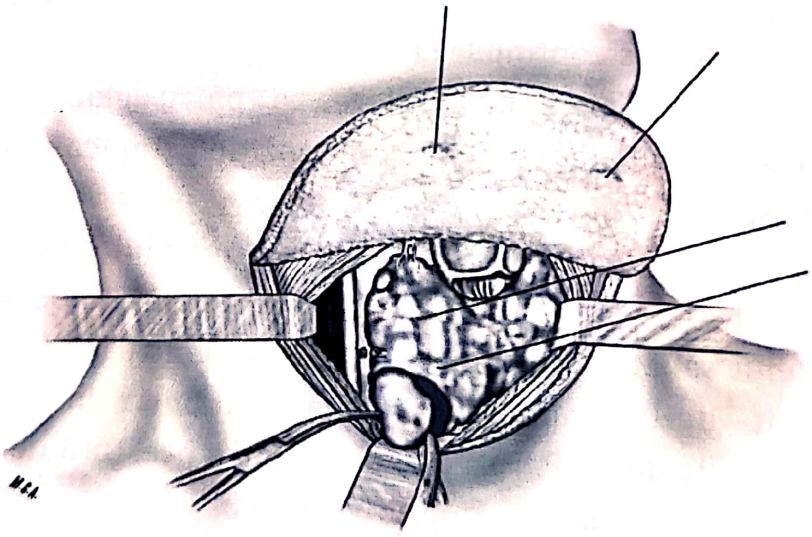


Fig. 24. Excizia unui adenom paratiroidian inferior drept (II).

Disecţia şi extirparea leziunii devin mai dificile în reintervenţii sau după o tiroidectomie anterioară datorită modificărilor anatomice şi mai ales aderenţelor, operaţia fiind dominată de recunoaşterea şi menajarea numeroaselor elemente nobile din regiune.

Scanned with OKEN Scanner

În ordinea frecvenţei cea de-a doua eventualitate lezională întâlnită în hiperparatiroidismul primar (dar şi în cel secundar sau terţiar) este hiperplazia tuturor celor patru paratiroide (în circa 15% din cazuri). Aceasta presupune o exereză reducţională îndepărtând trei glande cu conservarea la nivel cervical sau transplantarea în musculatura antebraţului a unor fragmente din paratiroida „cea mai normală". [42, 47, 49]

Evaluarea macroscopică – chiar sprijinită de metodele diagnostice intraoperatorii – nu reuşeşte întotdeauna să identifice clar leziunile multiglandulare atât în ceea ce priveşte apartenenţa la un proces patologic difuz cât şi diferenţierea între un adenom dublu (leziune rară dar posibilă) şi o hiperplazie nodulară capricios distribuită.

Intraoperator chirurgul poate fi confruntat cu o diversitate de situaţii greu de sintetizat, în care trebuie să opteze între Scylla simplificării şi Charybda insistenţei atât diagnostice cât şi atitudinii chirurgicale.

Aparent cea mai simplă este eventualitatea în care toate paratiroidele apar mărite de volum deşi inegal - asimetria fiind uneori frapantă. Este configuraţia frecvent întâlnită în hiperplazia primară şi - cu sau fără biopsie extemporanee - se poate recurge fie la paratiroidectomie subtotală fie la paratiroidectomie totală cu autotransplant. Nu totdeauna însă o paratiroidă de volum apropiat de normal este o paratiroidă normofuncţională.

Mai puţin fericită este circumstanţa în care se întâlneşte hiperplazia uniformă dar moderată a tuturor celor patru glande. În afara hiperparatiroidismului primar sporadic acest aspect poate fi întâlnit în unele cazuri de neoplazie endocrină multiplă I şi IIA precum şi în hipercalcemia familială hipocalciurică (cu contraindicaţie chirurgicală fermă), eventualităţi care trebuie să fie diagnosticate preoperator. Această patologie „uniformă" obligă la cercetarea unei eventuale a cincea glande în loja timică şi complică în mod deosebit opţiunea când sunt identificate doar trei sau doar două glande asemănătoare. Pentru această ultimă situaţie trebuie menţionată şi posibilitatea unor paratiroide „siameze" prin aparentă fuziune a unor glande de aceeaşi parte, identificată doar la examenul microscopic dar care poate prelungi chinuitor explorarea chirurgicală.

În sfârşit pot coexista două sau trei paratiroide „uriaşe"cu una-două glande cu caractere normale, situaţie în care atitudinea este adaptată între

Scanned with OKEN Scanner

o exereză doar a leziunilor hipertrofice sau una subtotală - eventual hormonal sau radioghidată, urmând ca examenul la parafină să precizeze existența unei leziuni adenomatoase, diferențiind-o de una intermediară sau net hiperplazică.

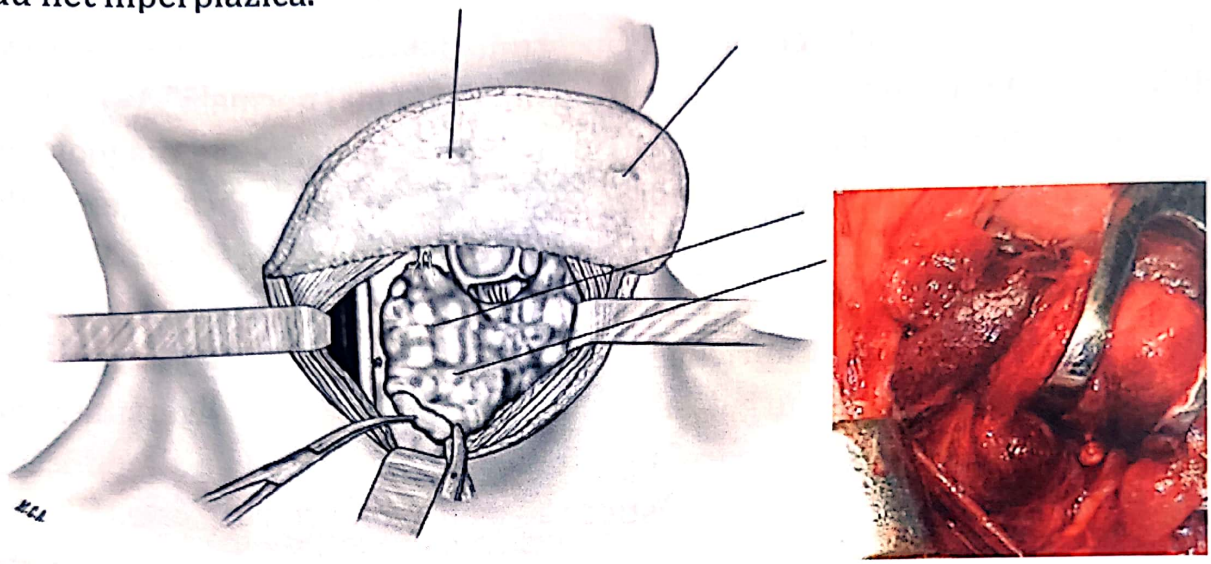


Fig. 25 Excizia paratiroidei inferioare drepte.

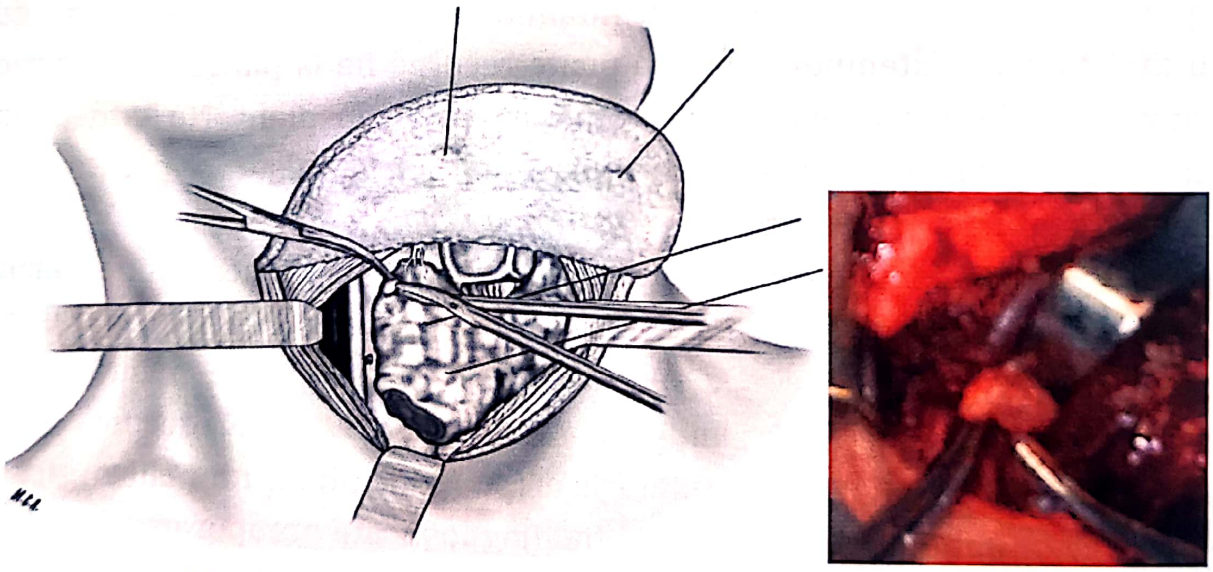


Fig. 26 Excizia paratiroidei superioare drepte.

Așadar operațiile practicate pentru leziunile multiglandulare provocate de hiperplazia paratiroidiană difuză din hiperparatiroidismul primar sunt:

- paratiroidectomia subtotală (PTxST) care constă în exciza completă a trei glande și „jumătate" din cea de a patra conservând circa 40-60 mg parenchim funcțional;[54 - 56]

Scanned with OKEN Scanner

• paratiroidectomia totala cu autotransplant glandular (PT+AT) la diverse nivele;[57-61]

Indicaţiile celor două procedee nu sunt uniform acceptate obiectivul principal – obţinerea unei funcţii paratiroidiene normale – nefiind totdeauna atins uneori nici după reintervenţii.

Din punct de vedere tehnic în PTxST după expunerea reglată a ambelor perechi de glande şi evaluarea aspectului şi volumului acestora, se alege pentru rezecţie parţială paratiroida cea mai apropiată macroscopic de normal şi cu dimensiunile cele mai mici.

Reducerea chirurgicală a glandei selectate trebuie efectuată înaintea oricărei exereze. Se practică excizia porţiunii proeminente sau accesibile a glandei, fără o dezgolire grosieră sau o mobilizare excesivă dar cu o verificare atentă şi continuă a vascularizaţiei parenchimului restant.

După secţiunea glandulară se produce o sângerare moderată dar „optimistă" pentru viabilitatea bontului şi care nu impune gesturi deosebite de hemostază.

Glanda excizată parţial (în fapt o biopsie în cazul unei paratiroide de dimensiuni normale) este marcată cu un fir colorat sau clip metalic şi după ce chirurgul este convins de viabilitatea ei, procedează la exereza completă a celorlalte trei paratiroide executată după regulile expuse.

În ideea de a elimina orice alt ţesut paratiroidian suplimentar poate fi excizată orice prelungire timică accesibilă pe cale cervicală.

Autotransplantarea paratiroidiană iniţial experimentată de către Halsted (1907) şi reluată ulterior de Russel (1959) şi Wells (1973), urmăreşte prevenirea hipoparatiroidismului definitiv instalat după exerezele excesive, inadvertente sau de necesitate ale glandelor paratiroide, efectuate cu ocazia chirurgiei tiroidiene (în special oncologice), precum şi în ablaţiile largi din alte tumori cervicale: laringe, faringe, esofag.[62 - 64]

În clinica umană, tehnica autotransplantării imediate a fost asociată paratiroidectomiei totale, cercetările diverşilor autori – Alveryd (1968), Matsuura şi Sako (1969), Wells (1975, 1976), Rothmund (1983), formulând succesiv următoarele indicaţii: [57-61]

• rămân actuale tentativele de profilaxie a tetaniei paratireoprive, când se produc ablaţii accidentale sau deliberate ale glandelor paratiroide

Scanned with OKEN Scanner

– în special în tiroidectomiile totale pentru cancer ca şi în intervenţii tiroidiene conservatoare în care există dubii asupra conservării vascularizaţiei micilor glande;

- bolnavii cu HPS şi HPT cu hiperplazie importantă uneori chiar pseudonodulară a tuturor celor patru paratiroide, la care aprecierea şi conservarea în cadrul unei paratiroidectomii subtotale a 30-50mg de ţesut glandular rămân tehnic dificile;
- recidivele după paratiroidectomia subtotală, produse mai degrabă de un bont glandular hiperplaziat decât de o paratiroidă supranumerară; în cadrul HPS relicvatul glandular este supus unei stimulări hipocalcemice continue, ceea ce determină hipertrofia sa şi apoi efecte simptomatice;
- Wells propune aceeaşi atitudine şi în cazurile de adenoame cu celule principale, concepţie considerată de majoritatea specialiştilor ca exagerată; [43, 59, 61]
- mai logică apare această strategie în rar întâlnitele adenoame duble;
- sindroamele NEM;

În NEM tip I, hiperplazia celulelor principale interesează toate cele patru paratiroide (în 12-15% din cazuri şi a unor glande supranumerare) determinând o mărire neuniformă de volum a acestora. Paratiroidectomiile subtotale dau în aceste cazuri un procent ridicat de recidive, astfel că se preferă ablaţia tuturor glandelor asociată cu timectomie transcervicală (pentru eventualul ţesut ectopic) urmată de transplant imediat.

În NEM tip II A, cancerul medular tiroidian impune o tiroidectomie totală iar hiperplazia paratiroidiană prezentă în unele cazuri, necesită o exereză adaptată.

Practic ţesutul glandular poate fi transplantat în aceeaşi sedinţă operatorie cu paratiroidectomia iniţială sau iterativă sau la cel puţin 12-18 luni distanţă de aceasta, interval care confirmă caracterul definitiv al hipoparatiroidismului postchirurgical.

Crioprezervarea ţesutului paratiroidian într-un mediu de cultură, blocat în azot lichid sau gazos la -200⁰ în vederea unei transplantări tardive apare ca o măsură de prevedere obligatorie în (re)intervenţiile în care chirurgul nu poate identifica precis capitalul parenchimatos restant după o exereză întinsă sau eventual devitalizat de o disecţie insistentă.

Utilitatea practică a procedurii probată de succese restrânse în ultimele decenii se loveşte de imunogenicitatea ţesutului glandular grefat

Scanned with OKEN Scanner

rezolvată încă nesatisfăcător de numeroasele metode încercate: medii speciale de cultură, iradiere, administrarea de preparate imunosupresoare – ciclosporină sau anticorpi monoclonali sau protejarea grefonului cu o capsulă semipermeabilă dintr-un produs natural - alginat etc.

Autotransplantarea paratiroidiană poate fi executată fie la nivelul unui buzunar creat la nivelul tecii sternocleidomastoidianului fie – pentru siguranță – la nivelul antebrațului în teaca lungului supinator. S-au încercat mai rar și alte sedii: în țesutul celular subcutanat din regiunea cervicală, ușor de executat dar cu viabilitate îndoielnică, presternal, în deltoid sau în porțiunea superioară a marelui pectoral.

Transplantarea în regiunea antebrahială, acceptată în prezent de majoritatea autorilor, impune ca decizia să fie luată de la începutul intervenției pentru prepararea adecvată a câmpului operator și cu respectarea câtorva reguli generale:

- identificarea certă a țesutului paratiroidian care urmează a fi transplantat;
- recoltarea cât mai puțin traumatizantă a una - două glande paratiroide întregi, viabile;
- interval minim (sub 30 de minute) pentru extragerea glandei, prepararea (degresarea) acesteia și a sediului ales și transplantarea propriu-zisă;
- transplantul este plasat într-o soluție nutritivă și păstrat până la folosire (eventual crioprezervat pentru o tentativă secundară în caz de respingere sau hipoparatiroidism postoperator). Înainte de transplantarea propriu-zisă glanda este curățată de resturile de grăsime înconjurătoare și separată fin în mici fragmente de cca $1mm^3$.

La nivelul antebrațului se practică o incizie de 4-5 cm verticală începând de la 2 cm sub plica cotului, apropiată de marginea radială. Se incizează și aponevroza mușchiului amintit și prin disociere cu ajutorul unui foarfece bont se crează mai multe microbuzunare bine vascularizate, în care vor fi plasate unul sau respectiv mai multe fragmente glandulare (fig. 27).

Trebuie asigurată permanent o hemostază perfectă pentru a evita un hematom secundar. Locația țesutului transplantat poate fi marcat cu un microclip metalic radioopac pentru identificarea fragmentului la o

Scanned with OKEN Scanner

eventuală extirpare ulterioară (în situaţia hiperactivităţii funcţionale a acestuia.

Refacerea planurilor se efectuează fără sutura aponevrozei.

Avantajul transplantării la nivelul antebraţului este că permite dozarea PTH din vena care drenează regiunea receptoare. Se prelevează sânge şi controlateral pentru dozare comparativă; iniţial valorile sunt identice pentru ca în momentul când grefonul devine funcţional, nivelul PTH la antebraţul grefat să devină net superior.

Postoperator este necesară o supraveghere zilnică a valorilor calciului şi fosforului sanguin şi urinar.

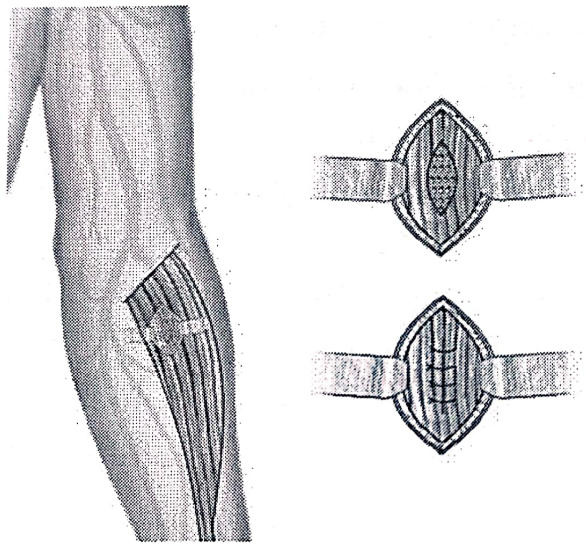


Fig 27. Autotransplantarea ţesutului paratiroidian la antebraţ.

Imediat după paratiroidectomia totală se administrează un tratament substitutiv cu preparate de calciu (2-3g/24 ore) şi vitamina D (100.000 ui/24 ore).

Aceasta mai ales în situaţiile în care calciul seric coboară sub 7,5mg%, asocierea vitamino-calcică refăcând normocalcemia. În timp bolnavii vor primi o doză înjumătăţită de vitamină D în funcţie de rezultatele dozărilor lunare ale calcemiei.

Viabilitatea grefonului paratiroidian poate fi compromisă de o manipulare incorectă sau de infecţie. Rata de eşec poate urca până la 20%, după cum recidivele hipercalcemice sunt deseori semnalate, neavând totdeauna o etiologie clară.

Scanned with OKEN Scanner

Eşecul unui grefon paratiroidian poate fi determinat şi de lipsa posibilităţilor de apreciere exactă a necesarului de ţesut glandular care trebuie transplantat.

PARTICULARITĂŢILE TRATAMENTULUI CANCERULUI PARATIROIDIAN

Chirurgia este singura metodă de tratament efectiv al cancerului paratiroidian (CP) şi trebuie să fie adaptată regulilor oncologice, operaţia standard realizând o exereză „în bloc" a tumorii (cu respectarea integrităţii capsulei), împreună cu un întreg teritoriu de securitate care include lobul tiroidian ipsilateral, istmul, ţesutul areolar şi grăsimea paratraheală eventual şi atmosfera retrosternală cuprinzând şi timusul. Scopul lobectomiei tiroidiene mai mult decât extirparea unui proces interesând ţesutul glandular este obţinerea unei limite de rezecţie nete.[65,66]

Suspiciunea unui CP impune explorarea întregului sistem paratiroidian existând posibilitatea coexistenţei cancerului cu leziuni adenomatoase sau hiperplazice.

A fost indicată şi o atitudine mai agresivă cuprinzând excizia musculaturii subhioidiene, „scheletizarea" traheei, sacrificiul recurentului invadat, strategie agreată de puţini specialişti. Invazia importantă a ţesuturilor adiacente face uneori imposibilă ridicarea completă a tumorii.[67,69]

Limfadenectomia (adenopatia fiind prezentă în 4-20% din observaţii) implică ganglionii laterocervicali, recurenţiali şi chiar cei mediastinali. Nu este însă recomandată practicarea acesteia sau a disecţiei radicale a gâtului cu titlu profilactic.[67,68]

În multe cazuri caracteristicile clinice, biologice şi intraoperatorii ale leziunii nu sunt definitorii pentru CP şi diagnosticul de malignitate este stabilit la examenul la parafină. Reintervenţia de completare nu este sistematic indicată în aceste situaţii – o rezecţie completă doar a tumorii fiind adeseori curativă. Bolnavii operaţi trebuie însă monitorizaţi strâns prin determinări frecvente ale nivelului calciului seric şi iPTH. Dacă însă nu s-a practicat iniţial o rezecţie adecvată rămânând ţesut tumoral restant trebuie indicată reexplorarea şi îndepărtarea acestuia împreună cu structurile invadate.[69]

Exereza oncologică a CP are un caracter potenţial curativ cu o rată de supravieţuire la 5 ani situată între 40-85% din cazuri. Rezecţiile

Scanned with OKEN Scanner

incomplete conduc în jumătate din observaţii la recidive locale care apar la 2-3 ani după intervenţia primară (deşi au fost raportate şi intervale mult mai mari depăşind 20 ani) şi ridică la 46% mortalitatea legată de această neoplazie. [68-70]

CP recurent trebuie tratat agresiv eventual prin excizia largă a leziunii şi eventualelor depozite ganglionare sau a altor structuri invadate – chiar şi a metastazelor – actul chirurgical chiar reducţional determinând o paleaţie clinică şi biologică întinzându-se uneori pe numeroase luni sau ani. Reintervenţiile se lovesc de avatarurile şi riscurile chirurgiei iterative proprii teritoriului cervical: modificările planurilor anatomice prin ţesutul cicatriceal şi scleroza consecutivă explorărilor precedente, cu posibilităţi certe de lezare a unor elemente anatomice importante. Se adaugă volumul şi caracterele morfologice ale recidivei tumorale ca şi dificultăţile legate de aprecierea distribuţiei anatomice şi numerice a acestor glande.

Reexplorarea chirurgicală precedată obligatoriu de studiul amănunţit al dosarului operator şi al celui histologic al cazului şi explorări localizatoare cât mai edificatoare (scintigrafia cu sestamibi, CT, RMN şi în special ultrasonografia şi radioghidarea intraoperatorie), va efectua - după izolarea axului jugulocarotidian - o disecţie cervicală simetrică explorând sistematic atât sediul recidivei cât şi al celorlalte glande inclusiv locaţiile ectopice. [67-70]

Operabilitatea şi amploarea reintervenţiei trebuie obiectiv apreciate înainte de angajarea în gesturi mutilante sau generatoare de complicaţii. Tactica este diferită dacă este vorba de recidive apărute după exereze conservatoare sau operaţii cu intenţie radicală. În general se practică o rezecţie largă a ţesutului restant sau recidivei tumorale împreună cu lobul tiroidian (dacă a fost conservat la intervenţia precedentă). Exereza poate fi eventual extinsă în limite rezonabile la trahee şi stratul muscular al esofagului iar structurile musculare pot fi larg sacrificate. Pentru reducerea producţiei de PTH sunt admise şi exciziile reducţionale ale tumorii.

Strategia operatorie faţă de eventuala adenopatie este asemănătoare celei recomandate în operaţia iniţială.

Rezecţiile repetate ca şi exereza metastazelor accesibile - unele apărând la 20-30 ani după operaţia iniţială au un caracter paleativ.

Radioterapia - deşi pare să limiteze progresia loco-regională şi apariţia recidivelor - este cu rare excepţii puţin eficace în timp ce

Scanned with OKEN Scanner

chimioterapia a oferit rezultate dezamăgitoare. Eforturile în aceste situaţii sunt direcţionate către controlul hipercalcemiei şi al efectelor acesteia (bifosfonaţi-pamidronat, plicamicina, octeotrid, nitratul de galium, calcimimeticile, amifostina (WR-2721) şi imunizare cu peptide PTH.[69,70]

Progresele în tratamentul acestei rare şi grave neoplazii rezidă din diagnosticul cât mai precoce şi exact şi o chirurgie adecvată cu ocazia intervenţiei iniţiale.

EXTENSIA EXPLORĂRII CHIRURGICALE, EXEREZE ASOCIATE

În afara sancţiunii operatorii destinată exclusiv leziunilor uni sau multiglandulare paratiroidiene, chirurgia hiperparatiroidismului poate impune explorarea şi chiar extensia exerezei la cele două structuri glandulare vecine cu care paratiroidele au o origine embriologică comună - timusul şi tiroida.

Indicaţiile şi amploarea acestor proceduri pornesc de la simpla cercetare macroscopică sau manevre tactice minore pentru evidenţierea unor locaţii anormale ale paratiroidelor până la rezecţii mai mult sau mai puţin întinse pentru leziuni ectopice (20-22% în timus sau/şi atmosfera celulo-grăsoasă înconjurătoare, 10% în tiroidă) sau existenţa unei patologii benigne sau maligne asociate ale acestor două glande.

La nivelul timusului verificat şi excizat sistematic doar în circa 1/3 din cazuri, examenele localizatoare sau explorarea vizuală şi palpatorie intraoperatorie pot depista un adenom al paratiroidei inferioare dezvoltat caudal de-a lungul ligamentului tirotimic şi situat în mediastinul anterosuperior de unde poate fi extirpat prin abordul cervical uzual în majoritatea situaţiilor (88%). Mai dificilă este identificarea unui adenom de volum redus şi mai ales a leziunilor multiglandulare din hiperplazia difuză, NEM sau HPP familial, circumstanţe în care loja şi glanda timică trebuie în mod obligatoriu explorate şi eventualele leziuni excizate. Această practică devine cu atât mai importantă când una sau ambele paratiroide inferioare nu sunt găsite în localizările ortotopice uzuale. [71, 72]

Cercetarea trebuie condusă în spaţiul limitat retromanubrial începând cu coarnele şi corpul timusului eventual după incizia capsulei subţiri a acestei glande. Ea trebuie extirpată cât mai complet împreună cu atmosfera înconjurătoare în care leziunea căutată poate fi descoperită

Scanned with OKEN Scanner

doar după examinarea minuţioasă a piesei operatorii care oferă o reconfortantă confirmare histologică. [72]

Timusul trebuie atras şi luxat progresiv în plaga cervicală prin mişcări blânde de pârghie efectuate cu instrumente boante şi excizat cât mai complet până la o adâncime rezonabilă fără asumarea unor riscuri inutile. Timectomia pe cale cervicală poate aduce şi surpriza unor leziuni timice concomitente. Procedura poate fi practicată şi minim invaziv. [73-75]

Conexiunile embriologice şi anatomice dintre glandele paratiroide şi tiroidă, ultima mult mai voluminoasă şi frecvent interesată lezional - prezenţa unei guşi nodulare fiind semnalată în până la 50% din cazurile de HP - determină o rată importantă a procedurilor implicând tiroida în chirurgia hiperparatiroidismului. [76-78]

Indicaţiile şi importanţa secvenţei tiroidiene încep de la interceptarea venei tiroidiene medii şi expunerea feţei posterioare a glandei pentru a evidenţia locaţia mai mult sau mai puţin normală a paratiroidelor. Pot fi necesare incizii ale capsulei pentru enucleerea unei glande încastrate şi chiar rezecţii atipice sau reglate în căutarea unui adenom absent sau mai frecvent pentru extirparea unor leziuni tiroidiene concomitente.[78]

Acestea din urmă pot fi diagnosticate clinic, imagistic şi umoral preoperator dar pot fi descoperite fortuit în timpul paratiroidectomiilor.

Totuşi exerezele tiroidiene oarbe apar ca sacrificii tisulare care contrastează cu caracterul „anatomic" al paratiroidectomiilor .

Se recomandă ca în leziunile benigne uni sau bilaterale exereza tiroidiană să fie efectuată după îndepărtarea paratiroidelor patologice pentru a avea un inventar clar al capitalului glandular conservat. De altfel în toate aceste intervenţii combinate este esenţială verificarea continuă a vascularizaţiei fragmentului glandular sau a paratiroidelor păstrate şi identificarea promptă a unei ischemii capsulare, hematom sau microinfarct venos . [78,79]

Aceeaşi strategie – tiroidectomia concomitentă cu exereza paratiroidiană trebuie adoptată şi în cazul rarelor observaţii de asociere HPP – boală Basedow, evoluţia postoperatorie imediată fiind desigur influenţată de caracterul hiperfuncţional al ambelor afecţiuni.

Coexistenţa cu un cancer tiroidian, în special CMT în cazul NEM IIA orientează priorităţile de ordin tactic şi consideraţiile prognostice către

Scanned with OKEN Scanner

leziunea malignă, exereza oncologică a tiroidei şi staţiilor ganglionare – inclusiv cele centrale – fiind esenţială, în timp ce leziunile paratiroidiene sunt îndepărtate selectiv. În celelalte cancere tiroidiene atitudinea trebuie adaptată varietăţii anatomoclinice şi stadiului tumorii.[79]

Fără îndoială că aceste exereze combinate ale paratiroidelor şi glandei tiroide furnizează un risc complicativ mai ridicat proporţional cu importanţa leziunilor şi a exerezei.

TRATAMENTUL HIPERPARATIROIDISMULUI PERSISTENT SAU RECIDIVAT

Chiar dacă majoritatea publicaţiilor raportează o rată a succeselor de 95-97 % şi peste, există în chirurgia HPP un număr de eşecuri legate de persistenţa sau recidiva sindromului care în 1-10% din cazuri necesită reintervenţii. Însăşi primele două observaţii „clasice" de HPP reprezintă exemple de hiperparatiroidism recidivat (Mandl) respectiv persistent (Richardson).

HPP persistent este definit prin menţinerea sau reapariţia hipercalcemiei în primele 6 luni după intervenţia primară în timp ce recidiva este caracterizată prin înregistrarea unor nivele crescute ale calciului seric după acest interval în care concentraţia cationului revenise în limite normale.[80-82]

Cauzele persistenţei sau reapariţiei hipercalcemiei pot fi sistematizate astfel:

- explorare şi exereză incompletă sau defectuos practicată în primă intenţie datorită lipsei de expertiză a operatorului, necunoaşterii datelor de embriologie, anatomie normală şi patologică, tehnică şi mai ales strategie chirurgicală (la originea a peste 90 % din recidive);
- explorare corectă dar existenţa unor glande supranumerare sau unor localizări ectopice, inaccesibile pe cale cervicală;
- erori în diagnosticul lezional – nerecunoaşterea în special a leziunilor multiglandulare - hiperplazie difuză sau adenoame duble - cu exereza evident insuficientă a 1-2 paratiroide "mai mari";
- eventualităţi mai rare de tipul carcinomului paratiroidian la care o exereză necorespunzătoare oncologic sau chiar lezarea inadvertentă a capsulei conduce la recidive locale; în acelaşi context poate fi încadrată şi paratiromatoza.

Scanned with OKEN Scanner

Paratiromatoza este o entitate clinico-patologică rar întâlnită constituind o cauză inedită a hiperparatiroidismului recidivat. Poate fi considerată o leziune primară determinată de hiperplazia unor resturi („cuiburi") de țesut glandular dispuse pe traseul dezvoltării ontogenetice a paratiroidelor.[83]

De regulă însă leziunea este produsă de fragmentarea inadvertentă și grefarea țesutului glandular în loja cervicală cu ocazia sa fie extirparii unor adenoame dar si procese hiperplazice paratiroidiene. In afara evocării anamnestice diagnosticul este dificil chiar și intraoperator, când prezența unor noduli de culoare brună risipiți în spațiul peritiroidian dar și pe glandă sau în mediastinul superior pot duce de regulă la confuzia cu un carcinom:

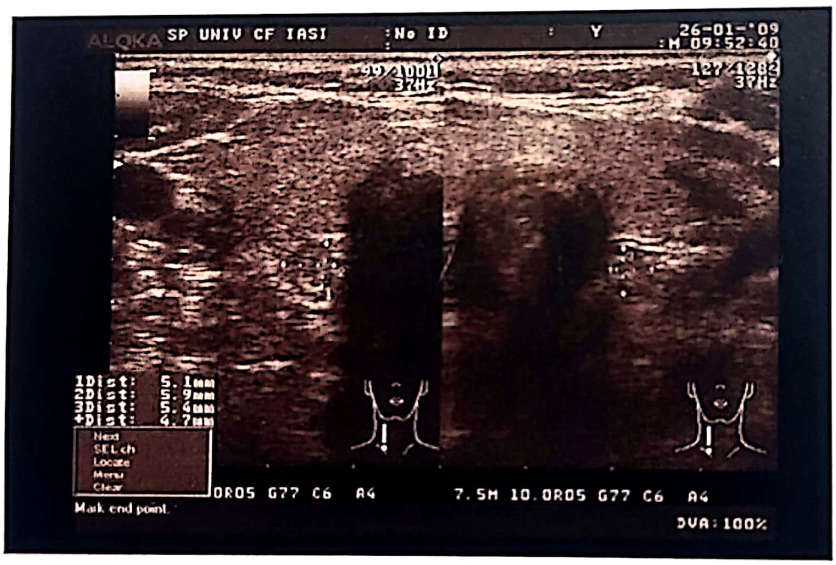


Fig. 28. Ecografia pacientei BG relevând o arie izo și hipoecogenă, la nivelul polului tirodian inferior drept.

Pacienta BG de 56 ani se adresează serviciului nostru pentru hiperparatiroidism recurent obiectivat clinic prin recidiva unei litiaze bazinetale stângi și biologic prin valori ridicate ale iPTH: 348 ng/l, apărut la 6 ani după exereza extra muros a unui adenom paratiroidian inferior drept. Ecografia relevă o arie izo și hipoecogenă la nivelul polului inferior tiroidian drept (fig. 28) și o captare neconcludentă în aceeasi zonă la scintigrafia cu tetrafosmin).

Intervenția desfășurată într-un câmp operator „ostil", evidențiază o formațiune neregulată cu limite neprecise, de culoare brun roșcată de circa 5 mm diametru, situată lateral și sub polul tiroidian prelungindu-se în

Scanned with OKEN Scanner

ligamentul tirotimic. De asemenea multiple microformaţiuni asemănătoare de 2-3 mm sunt dispersate pe suprafaţă sau încastrate în 2/3 inferioare ale lobului tiroidian şi în ţesutul celulo-grăsos al spaţiului lateroglandular.

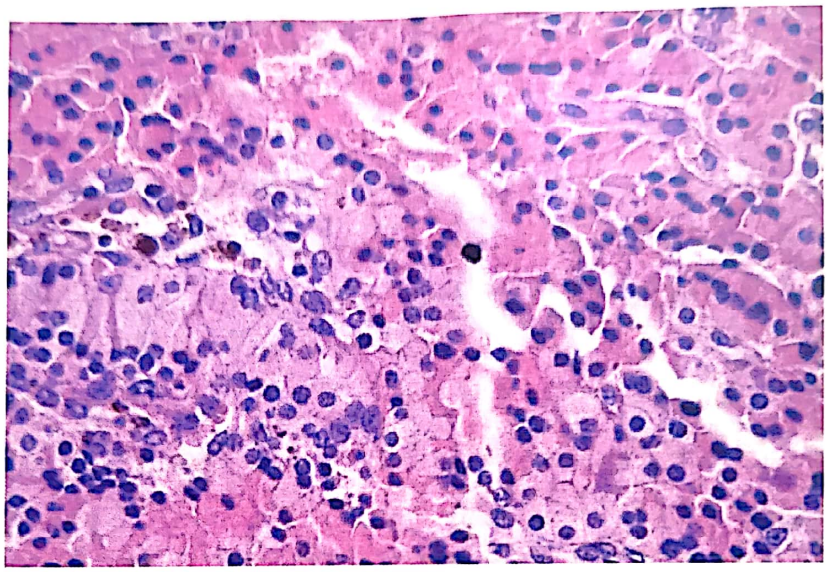


Fig. 29. Hiperplazie (nodulară) paratiroidiană (HE x 200).

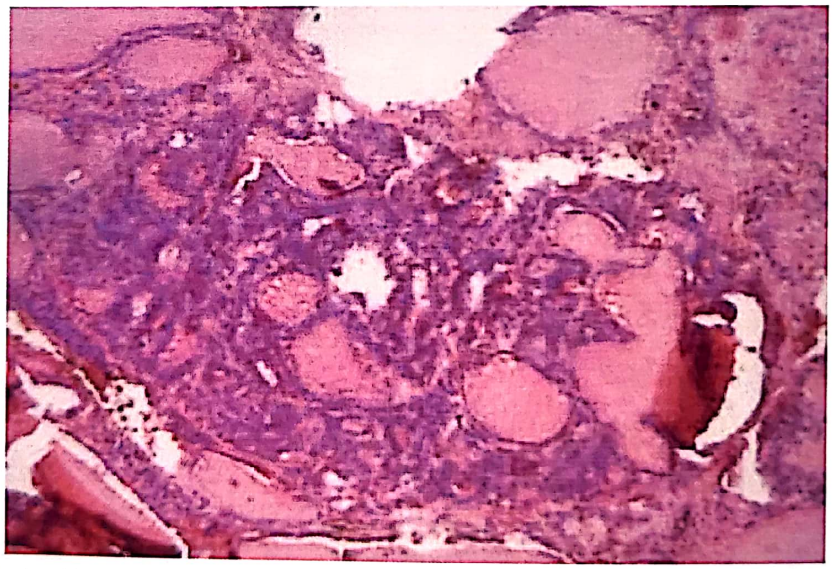


Fig. 30. Microfocar de carcinom tiroidian foliculo-papilar sclerozant (HE x 20).

Biopsia formaţiunii principale dar şi a două din leziunile „satelite" indică prezenţa ţesutului paratiroidian. Se practică o lobectomie tiroidiană extinsă la istm şi la 3-4 cm din ligamentul tirotimic. Examenul la parafină confirmă prezenţa a multiple „cuiburi" de ţesut paratiroidian benign dar şi existenţa unui microfocar (2-3 mm) de cancer tiroidian papilar sclerozant (asociere pe care n-am găsit-o menţionată în literatură) (fig. 29 şi 30).

Scanned with OKEN Scanner

La un an postoperator supravegherea clinică şi biologică nu evidenţiază semne de recidivă clinică sau biologică pentru nici una din leziuni.

Se adaugă şi alte circumstanţe ale reintervenţiilor în loja endocrină cervicală legate de hipercalcemie şi glandele paratiroide:

- operaţii anterioare inadecvat indicate şi executate în cazuri de HPP familial, NEM 1A şi chiar hipercalcemie hipocalciurică familială ori sarcoidoză (!);
- în sfârşit reexplorarea chirurgicală poate fi impusă şi de apariţia unui HPP la un pacient tiroidectomizat anterior pentru o leziune benignă sau malignă. [81-82]

Chirurgia iterativă la nivelul regiunii cervicale se loveşte de dificultăţile şi riscurile specifice acestui teritoriu: modificări ale rapoartelor şi planurilor anatomice datorate ţesuturilor cicatriceale şi sclerozei consecutive intervenţiei anterioare cu posibilităţi certe de lezare a unor elemente anatomice importante, la care se adaugă şi impedimentele legate de varietatea lezională şi numerică ca şi de capricioasa distribuţie topografică a paratiroidelor.[82- 85]

Toate acestea fac ca indicaţia reparatiroidectomiilor ("remedial parathyroidectomies") să fie formulată cu deosebită parcimonie - diferenţiind cu certitudine persistenţa de recidiva HPP – în condiţiile unui diagnostic etiologic şi lezional cât mai precis. În majoritatea situaţiilor (exceptând cancerul) există posibilitatea unei supravegheri clinice şi biologice a pacientului într-un interval de aşteptare de 6 până la 18 luni. Evoluţia sindromului, controlată eventual de un tratament medical, poate fi favorabilă sau cel puţin fără o agravare notabilă ceea ce permite o evaluare "absolută" a fiecărui caz. [86,87]

In afara confirmării biochimice neechivoce şi eliminarea unei eventuale hipercalcemii de origine nonparatiroidiană, este obligatorie revederea protocoalelor operatorii şi histologice iar investigaţiile imagistice care să stabilească exact realitatea şi locaţia leziunii vor trebui indicate cât mai liberal. Astfel, în afara cuplului consacrat ecografie – scintigrafie cu sestamibi (eventual ierarhizate invers datorită caracterului funcţional al ultimei explorări) pot fi progresiv practicate RMN, CT – inclusiv SPECT sau cea 4-dimensională – şi, cu toate reţinerile, chiar explorările invazive: angiografie sau dozări venoase etajate, toate

Scanned with OKEN Scanner

continuate eventual de ghidarea intraoperatorie biopsică, ecografică, prin dozări rapide ale PTH sau prin radiații gama. [82, 84, 85]

Odată decis, se recomandă ca abordul secundar să înceapă tot cervical exceptând situațiile când investigațiile localizatoare afirmă categoric o topografie mediastinală a leziunii. De asemenea aceleași investigații fac posibilă în prezent o reintervenție cât mai țintită anatomic - eventual minim invazivă – renunțându-se la strategia reintervențiilor largi cu revizie extinsă a întregului aparat paratiroidian.

Calea de acces utilă este cea laterală, suprapusă pe imaginea leziunii persistente sau recidivate, plasată pe marginea internă a sternocleido-mastoidianului și având circa 2,5-3 cm, dimensiune care poate fi prelungită după necesități. Aponevroza cervicală profundă este disociată între marginea amintită și musculatura infrahioidiană căzând de regulă într-un spațiu cu mai puține aderențe în care pot fi identificate și accesate direct paratiroidele restante, în special cele superioare. Pachetul vascular va fi reclinat blând către lateral în timp ce lobul tiroidian va putea fi mai puțin mobilizat, permițând eforturi "rezonabile" de a pune în evidență artera tiroidiană inferioară, nervul recurent și în final leziunea paratiroidiană. Aceasta se găsește în majoritatea cazurilor în locațiile anatomice uzuale de unde căutarea poate fi continuată către sediile cunoscute ale ectopiilor.

În această situație ideală, posibilă de cele mai multe ori, explorarea limitată unilateral permite găsirea și extirparea relativ facilă a leziunii. Confirmarea histologică a țesutului extirpat este bineînțeles obligatorie.

Scenariile mai puțin fericite când datele imagistice nu sunt confirmate intraoperator sau glanda căutată nu e poziționată în sediile uzuale și, în sfârșit, când planurile și reperele anatomice sunt intens modificate de procesul sclerocicatriceal al intervenției precedente, impun izolarea adaptată în înălțime a axului jugulocarotidian, înăuntrul căruia reexplorarea va începe cât mai jos. Se eliberează progresiv în profunzime și în sens cranial șanțul traheoesofagian procedându-se la o disecție centripetă atât a sediilor uzuale cât și a celor mai puțin obișnuite: ligamentul tirotimic și atmosfera retromanubrială, latero sau chiar retroesofagian ori între esofag și trahee, în teaca vasculară (între carotidă și jugulară internă și chiar anterolateral de venă), intratiroidian sau în pedicului tiroidian superior până în regiunea submaxilară etc. [82, 86, 89]

Scanned with OKEN Scanner

Ectopiile excepţionale: la baza limbii, în peretele nasofaringelui, în teaca nervului vag sau cele din mediastin nu vor putea fi accesate decât după o localizare imagistică perfectă. [84, 85, 89, 90]

Explorările pentru ectopiile mediastinale sunt orientate şi ele către strategia "focusată" renunţându-se treptat la sternotomiile practicate în continuarea cervicotomiei sau diferite în timp ori la toracotomii în favoarea abordului mediastino sau toracoscopic.

ABORDUL LEZIUNILOR MEDIASTINALE

Problema persistenţei şi recurenţelor HPP se suprapune practic cu prezenţa ectopiilor mediastinale semnalate în 11 – 22% din leziunile paratiroidiene din care peste 1/3 pot necesita reintervenţii de "remediere". Din fericire doar 1 – 2% dintre acestea – adevăratele ectopii mediastinale – sunt inaccesibile unei (re)explorări cervicale şi impun un abord prin sternotomie sau toracotomie sau, mai recent, minim invaziv al acestui teritoriu. [91-95]

Mai mult însă decât în localizările cervicale explorarea primară sau iterativă a mediastinului este acceptată cu rezervă în situaţii cu diagnostic şi topografie echivocă sau cu sindrom clinic moderat controlat de tratamentul medical şi mai ales când starea generală a pacienţilor este precară, cu prezenţa implicită a unor factori de risc operator.

Rar practicată – între 2,1% în rapoartele Clinicilor Mayo şi 3,9% în seria raportată de MGH – explorarea mediastinală are, mai ales în cazul reintervenţiilor, indicaţii prohibitive:

- diagnostic cert de hiperfuncţie paratiroidiană cu sindrom biologic şi mai ales clinico-metabolic sever;
- persistenţa sau recidiva sindromului după o explorare cervicală primară metodică, cu identificarea a patru (sau chiar mai multe) paratiroide, cercetarea timusului, tiroidei şi a celorlalte zone de ectopie;
- localizare imagistică exactă a leziunii – situată la minim 5 cm sub furculiţa sternală confirmată prin concordanţa a cel puţin două metode localizatoare de diagnostic;
- posibilitatea existenţei unui carcinom paratiroidian;
- în situaţii limită – pentru salvarea vieţii bolnavului în HPP acut - sternotomia în continuarea unei cervicotomii "albe" a fost practicată în speranţa identificării şi exerezei unui adenom ectopic. [91,93]

Scanned with OKEN Scanner

In primă intenţie sau secundară, explorarea mediastinală trebuie efectuată doar în condiţiile unor examene localizatoare edificatoare. Astfel investigaţiile imagistice facultativ indicate în alte circumstanţe devin mandatorii în cazul ectopiilor mediastinale majore. Cuplul consacrat ecografie – scintigrafie cu sestamibi nu are aceeaşi sensibilitate ca în localizările cervicale, esenţiale în aceste situaţii devenind CT şi mai ales RMN. Datorită prelucrării computerizate CT cu emisie singulară de fotoni (SPECT) oferă imagini tridimensionale, utile pentru strategia chirurgicala. De asemenea PET-FDG furnizează elemente superioare explorării precedente dar utilizarea sa este limitată de costul ridicat al aparaturii care permite practicarea procedurii doar în servicii ultradotate.[92-97]

În situaţiile în care investigaţiile enumerate mai sus sunt negative, discordante sau echivoce, se poate recurge la angiografie selectivă combinată cu dozare venoasă etajată a PTH, metode invazive cu complicaţiile cunoscute.

Leziunile paratiroidiene mediastinale inaccesibile abordului cervical pot fi extirpate prin mediastinotomie şi toracotomie clasică iar în ultimii 10-15 ani prin tehnici minim invazive mediastinoscopie şi toracoscopie, necrozare angiografică sau prin puncţie percutană etc.

Wells şi Cooper au propus şi aşa-zisa explorare mediastinală "închisă" imaginând un retractor original a cărui lamă lungă permite accesarea unor adenoame situate caudal de arcul aortei şi câteodată chiar în proximitatea pericardului. [98]

Sternototomia clasică poate fi parţială – simplă manubriotomie uneori extinsă până la nivelul celui de al treilea spaţiu intercostal – sau totală – mediană ori laterală (Chamberlain). Şcoala de la Clinicile Mayo recomandă şi o (re)cervicotomie simultană cu explorarea repetată a gâtului şi realizarea unei expuneri optime a structurilor anatomice de la apertura superioară a toracelui.[91,98-100]

După incizia şi ecartarea celor două jumătăţi ale sternului, fundurile de sac pleurale sunt decolate blând către lateral. Timusul sau relicvatele sale (în care se regăsesc 80% din aceste leziuni) este expus larg de la nivelul lojei cervicale remaniate cicatriceal de intervenţia precedentă până la grăsimea care realizează caudal continuitatea glandei cu suprafaţa anterioară a pericardului (excepţional pot fi întâlnite adenoame localizate extra sau chiar subpericardic).

Scanned with OKEN Scanner

Disecţia mediastinală şi căutarea paratiroidei ectopice necesită cunoştinţe solide de anatomie şi embriologie. Sediul de elecţie este de regulă timusul, adenomul aberant fiind identificat de la început şi excizat împreună (sau nu) cu atmosfera înconjurătoare. În majoritatea situaţiilor însă ambii lobi timici mediastinali şi grăsimea adiacentă trebuie palpaţi, disecaţi, excizaţi şi verificaţi microscopic pentru atestarea prezenţei ţesutului paratiroidian. Exereza timică trebuie condusă şi cranial către baza gâtului până la nivelul polilor tiroidieni inferiori iar odată timusul ridicat trebuie verificat şi ţesutul grăsos situat inferior către pericard.

Paratiroida ectopică este de obicei un adenom cu diametrul variind între 1 – 5 cm, mai rar o hiperplazie şi excepţional un carcinom. Au fost extirpate şi leziuni chistice funcţionale sau nu, cu dimensiuni mai mari. În cele mai multe cazuri este vorba de o glandă supranumerară. Un pedicul vascular "santinelă" ectaziat sau direcţionat anormal din regiunea cervicală poate constitui "firul" care conduce la adenomul mediastinal după cum irigarea tumoretei de către mamara internă sugerează o origine congenitală prin coborârea paratiroidei în torace împreună cu timusul.

Dacă glanda nu este identificată se disecă şi se verifică spaţiul retroesofagian cât mai jos posibil, explorarea continuând în sens lateral atât în dreapta în faţa trunchiului venos nenumit şi a venei cave cât şi în stânga unde pot fi găsite leziuni în teaca arterei carotide, subclaviculare sau mamarei interne şi în jurul sau mai ales sub crosa aortei. În final cercetarea se poate extinde subpleural în zona profundă dintre aortă şi artera pulmonară, pe faţa posterioară a traheei şi bronhiilor principale sau pentru excepţionalele localizări intrapericardice. [99,101,102]

Sternotomia prezintă o rată ridicată de morbiditate, 19 – 31%, determinată de efracţii şi reacţii pleurale, pneumotorax, leziuni ale recurentului şi frenicului, dehiscenţa sau lipsa fuziunii osoase ca şi o spitalizare prelungită, avataruri mai puţin acceptabile în prezent. [98-100]

Toracotomia efectuată de la început sau secundară se înscrie cu serii restrânse de cazuri chiar în cele mai importante statistici internaţionale privind explorarea mediastinală sau reintervenţiile. Aceasta şi datorită faptului că acumularea experienţei a fost limitată de progresele examinărilor imagistice care au permis introducerea accelerată şi mult mai importantă numeric a procedeelor operatorii minim invazive. [101, 102]

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi acest abord este practicat sporadic şi în ultimii ani în diverse variante: toracotomia antero-laterală pentru leziuni voluminoase dezvoltate asimetric în mediastinul anterior, cea laterală pentru adenoamele situate în mediastinul mijlociu în raport cu marile vase sau pericardul şi, în sfârşit, cea postero-laterală pentru ectopiile paraesofagiene.[102, 103]

Este preferat accesul intercostal centrat pe leziune sau cel axilar, în unele situaţii fiind însă practicate şi rezecţii costale.

Explorarea şi excizia leziunii urmăresc un curs similar cu cel din mediastinotomie, fiind abordate din plan lateral aceleaşi zone anatomice.

Ca şi mediastinotomia, toracotomia este însă o tehnică delabrantă cu evoluţie postoperatorie dureroasă şi prelungită şi nu rareori cu complicaţii şi sechele penibile.

Orientarea modernă către chirurgia minim invazivă şi-a găsit aplicabilitatea şi în exerezele de primă intenţie sau în reintervenţiile pentru leziuni ectopice paratiroidiene, mediastinoscopia şi toracoscopia videoasistate părând sa asigure "standardul de aur" în tratamentul acestor leziuni.[104, 105]

Mediastinoscopia videoasistată (VAMS) utilizează vechea cicatrice sau incizia cervicală iniţială prin care cu ajutorul unor retractoare adaptate instrumentul optic este insinuat strict retrosternal într-un plan situat prevascular. Leziunea localizată preoperator este vizualizată, mobilizată şi disecată blând şi după interceptarea vascularizaţiei poate fi excizată elegant şi de cele mai multe ori facil. [105]

A fost practicat şi un abord endoscopic infraxifoidian al mediastinului anterior. [106]

Toracoscopia videoasistată (VATS) propusă de Prinz (1994) şi dezvoltată de alţi autori a oferit posibilităţi superioare de explorare a cavităţii toracice permiţând identificarea şi exereza unor adenoame cu topografie profundă, unele adevărate raritaţi clinice. [107-109]

Abordul este obţinut prin trei trocare plasate laterotoracic în spaţiile intercostale 4 – 7 şi chiar subxifoidian. După incizia pleurei mediastinale, glanda identificată imagistic preoperator sau prin ghidare intraoperatorie este treptat eliberată cu o ansă monopolară. Pediculul este asigurat cu un clip iar după disecţia completă piesa este plasată într-un recipient de plastic şi extrasă.

Scanned with OKEN Scanner

Performanţele acestor tehnici sunt substanţial ameliorate prin dozarea intraoperatorie a PTH şi mai ales prin ghidare ecografică sau cu ajutorul unei gama camere.

Literatura internaţională consacră VAMS şi VATS ca alternative optime ale abordului tradiţional, aceste metode oferind în afara avantajelor cunoscute o rată de succes de 98%. [109]

Ca alternative trebuie menţionate şi distrugerea angiografică a adenomului prin "insultă ischemică" cu ajutorul unei substanţe de contrast, injectarea percutană de alcool sau cu un fascicol laser ghidat ecografic. Aceste procedee împrumutate din arsenalul folosit în localizările cervicale sunt folosite la pacienţii cu mai multe explorări anterioare trebuind însă evitate la cei cu risc vascular. Rezultatele favorabile sunt medii, controlul hiperfuncţiei endocrine fiind obţinut în doar 50 – 60% din cazuri. [110]

De asemenea literatura consemnează şi primele exereze paratiroidiene asistate robotic. [111]

CHIRURGIA MINIM INVAZIVĂ ŞI VIDEOASISTATA A GLANDELOR PARATIROIDE

Principiul explorării bilaterale, complete – uneori extinse şi la nivelul timusului – a guvernat timp de decenii chirurgia hiperparatiroidismului. Preponderenţa leziunilor uniglandulare, perfecţionarea metodelor de diagnostic imagistic pre şi intraoperator ca şi seducţia chirurgiei minim invazive folosită tot mai extensiv în patologia altor regiuni anatomice a stimulat şi făcut posibilă introducerea şi utilizarea preferenţială în numeroase centre a metodelor concise de extirpare a leziunilor paratiroidiene.

Practica paratiroidectomiilor minim invazive a debutat in 1982 sub forma exerezelor unilaterale şi ulterior „ţintite" (focusate), combinând progresul explorărilor imagistice preoperatorii cu cel al tehnicii chirurgicale şi instrumentarului chirurgical propriu-zis. [112]

Acurateţea scintigrafiei cu sestamibi şi mai ales concordanţa acesteia cu examenul ecografic per se constituie criteriul major al eligibilităţii bolnavului cu leziuni adenomatoase pentru aceste proceduri.

De la abordul central – cu acces mai dificil pentru leziunile cu topografie superioară, mai ales cele situate profund - s-a evoluat

Scanned with OKEN Scanner

preferențial către abordul lateral plasat direct pe adenom, mica incizie putând fi efectuată mai sus sau mai jos funcție de glanda afectată.

Exereza corectă a fost autentificată de reducerea nivelului PTH prin dozare rapidă intraoperatorie – procedură care a eliminat biopsia extemporanee – dar care nu este nici ea folosită sistematic de numerosi specialiști. [113]

Larg folosită de tot mai multe echipe - unele cu variante proprii – chirurgia minim invazivă și în special cea centrată pe leziune, se adresează în principal pacienților cu adenom solitar cert localizat preoperator existând rapoarte și asupra extirpării unor leziuni multiglandulare. [114-116]

În plus abordul endoscopic s-a dovedit avantajos și pentru tratarea leziunilor ectopice. De altfel primele exereze cu adevărat endoscopice au fost cele toracoscopice pentru adenoamele mediastinale. [117]

În evoluție aceste tehnici au fost continuu diversificate fiind executate total endoscopic, cu și fără insuflație de CO_2, videoasistate și radioghidate ori centrate pe leziune – prin abord median sau lateral direct - putând fi practicate și ambulator. [115]

Prima paratiroidectomie endoscopică prin abord cervical a fost practicată de M.Gagner pe 28 noiembrie 1995 la un pacient de 37 ani cu hiperparatiroidism primar prin hiperplazie glandulară documentată prin scintigrafie cu sestamibi. Redăm tehnica originală expusă succint de autor. Procedura a început prin inserția sub platisma a patru trocare de 5 mm la 1 cm deasupra furculiței sternale și a claviculei. Camera de lucru a fost creată prin insuflarea de CO_2 la o presiune de 15 mm Hg deasupra musculaturii subhioidiene. Au fost introduse succesiv endoscopul cu viziune laterală (30^0) , pensa disectoare și foarfecele cu care sunt descoperite fața anterioară a traheei și cele laterale ale lobilor tiroidieni atrase apoi medial și anterior. S-au evidențiat și s-au obținut biopsii din toate cele patru paratiroide precum și dintr-un nodul tiroidian (benign) care a fost excizat. S-a practicat rezecția a trei glande și a jumătate din cea de a patra după interceptarea vascularizației acestora cu clipuri de titan. Intervenția a durat 5 ore iar postoperator pacientul a prezentat tahicardie și hipercapnee, emfizem subcutanat extins de la pleoape la scrot (!) incluzând fața anterioară a toracelui și abdomenului. Evoluția a fost însă rapid favorabilă cu normalizarea calcemiei, bolnavul fiind externat a patra zi postoperator. [115]

Scanned with OKEN Scanner

În variantele ulterioare ale paratiroidectomiei endoscopice insuflația de CO_2 a fost parțial sau total abandonată (gasless)

Astfel Miccoli a folosit insuflația doar la începutul operației pentru a crea camera de lucru. În tehnica propusă de acest autor după incizia suprasternală de 15 mm și disocierea verticală a musculaturii subtiroidiene, se introduce un trocar de 12 mm plasat de partea adenomului prin care se insuflă CO_2 la o presiune de 12 mm Hg timp de 3-4 minute, înlocuit apoi cu camera de 5 mm. Plaga operatorie este etalată cu depărtătoare convenționale. Pentru disecția și excizia adenomului sunt utilizate pense și foarfece de 2 mm introduse prin incizia inițială și printr-o alta mai mică plasată supraclavicular. Măsurarea intraoperatorie a nivelului iPTH confirmă îndepărtarea leziunii. [119]

Tot Miccoli renunță total la insuflație promovând paratiroidectomia videoasistată (Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy – MIVAP), în care după incizia subpasternală minimă (1-2 cm) sub controlul unei camere de 5 mm, cu vedere laterală, se disociază și tracționează musculatură subtiroidiană practicîndu-se tot cu instrumente speciale, bisecția și excizia directă. [121]

Prin acest procedeu am efectuat și noi pe 18 februarie 2003 prima paratiroidectomie videoasistată din țara noastră bolnavului TP de 62 ani diagnosticat cu hiperparatiroidism terțiar, aflat de trei ani în regim de hemodializă și reunind atât suferințe clinice (dureri osteoarticulare penibile, prurit „atroce" calcifilaxie, fenomene neurastenice) cât și modificări bioumorale (iPTH: 110 pg/l, Ca total: 9,6 %, Ca ionizat: 4,8 mg%, FA: 134 ui, etc).

S-a practicat abordul median printr-o incizie cutanată de aproximativ 2 cm și disociere musculoaponevrotică verticală pe circa 4 cm, pătrunzându-se în loja glandulară unde prin disecție blândă s-a identificat și jocul depărtătoarelor pachetul vascular al gâtului. (fig. 31)

Este inserată camera cu vedere directă și sunt evidențiate bilateral, succesiv și cu relativă ușurință ATI și vena tiroidiană medie (interceptată doar pe partea stângă), nervul recurent și glandele paratiroide. Acestea din urmă sunt normal poziționate, moderat hiperplazice (circa 10x6x5 mm), globuloase (adenomizate) în special cele inferioare (greutate totală circa 300 mg).

Scanned with OKEN Scanner

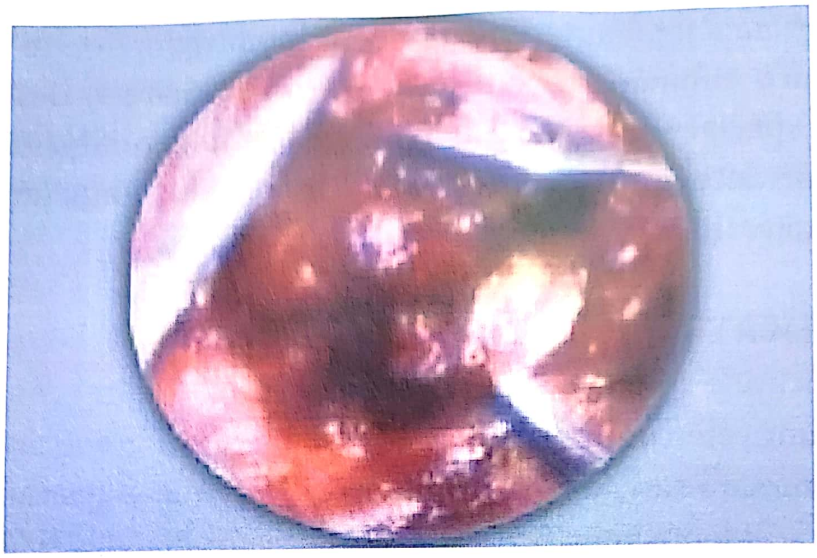


Fig. 31. Paratiroidectomie minim invazivă. Aspect intraoperator.

Cu instrumente atât din trusa laparoscopică cât şi convenţionale se eliberează complet, se luxează în plagă şi se excizează toate cele patru paratiroide care sunt verificate prin biopsie extemporanee. Se procedează şi la autotransplantarea a zece mici fragmente din glanda superioară dreaptă (cvasinormală macroscopic) la antebraţ. Durata intervenţiei 100 minute. Evoluţia postoperatorie imediată simplă, iar la distanţă s-a constatat ameliorarea până la dispariţie a principalelor acuze clinice şi normalizare umorală. [122]

Este de asemenea tot mai mult utilizat şi abordul videoendoscopic lateral printr-o incizie pe marginea anterioară a sternocleidomastoidianului urmată de disecţia spaţiului dintre faţa posterioară a musculaturii subtiroidiene şi lobul tiroidian şi respectiv teaca vasculară. Se inseră un trocar de 10 mm creindu-se camera de lucru prin insuflaţie de CO_2 sub presiune joasă. Sub viziune directă cu un endoscop 0^0 sunt inserate două trocare de 2 mm prin care sunt manevrate instrumentele care identifică şi disecă atât adenomul cât şi paratiroida omolaterală. Adenomul este excizat prin incizia iniţială după extragerea trocarului. [123]

Avantajul metodei este abordul direct al leziunii prin expunerea anatomică a zonei juxtatiroidiene în care aceasta este de regulă găzduită.

Tot prin proceduri endoscopice a fost propus şi practicat în ultimul timp abordul axilar unilateral - disecţia fiind condusă până în loja cervicală

Scanned with OKEN Scanner

anterioară pe marginea superioară a marelui pectoral – sau bilateral cu expunerea inițială a feței anterioare a aceluiași mușchi. Aceste variante (ca și altele cu porți submamare sau chiar retroauriculare !) deși solicită un instrumentar special și un timp de execuție prelungit, datorită faptului că gesturile importante ale disecției sunt executate la distanță, oferă rezultate cosmetice remarcabile. [124-125]

COMPLICAȚIILE PARATIROIDECTOMIEI

Complicațiile imediate ale paratiroidectomiei – în general de ordin anatomic - sunt cele comune oricărui act chirurgical practicat în regiunea cervicală, traversată sau găzduind numeroase organe și țesuturi, la care se adaugă unele accidente specifice patologiei acestor glande.[126-130]

Hemostaza meticuloasă indispensabilă acestei chirurgii face ca incidentele sau accidentele hemoragice să fie rar semnalate. Chiar dacă sunt de dimensiuni milimetrice vasele paratiroidiene – pot fi magnificate cu ochelari speciali sau mai ales în cadrul chirurgiei minim invazive astfel că defectele de hemostază sau eventualele leziuni rareori pot trece neobservate sau nu pot fi stăpânite. Interesarea unui vas de calibru mai mare poate totuși determina acumularea unei cantități importante de sânge fie subcutanat fie în loja endocrină care determină compresiunea axului respirator. Caracterul sufocant al hematomului impune recervicotomia urgentă, evacuarea cheagurilor, identificarea sursei de sângerare și completarea hemostazei. Edemul laringian care se asociază în mod curent reintervenției și eventualei reintubații poate necesita o traheostomie a minima.[131]

Complicațiile respiratorii acute sunt legate de dubla agresiune exercitată asupra căilor aeriene superioare pe de o parte prin explorarea chirurgicală propriu zisă - prea insistentă sau prelungită – iar pe de alta de către intubația oro-traheală.

Leziunile recurențiale sunt întâlnite în 1 – 2% din cazuri, incidența acestora crescând proporțional în explorările extensive, reintervenții sau operațiile pentru carcinom al glandei când nervul poate fi sacrificat în mod deliberat. Sunt menționate interesări pasagere sau definitive, respectiv unilaterale ori bilaterale – ultimele grave, impresionante clinic impunând practicarea imediată a traheostomiei. Disecția razantă a adenoamelor cu vizualizarea obligatorie a nervilor (evitându-se "politica struțului") și

Scanned with OKEN Scanner

protejarea acestora în zonele de risc – încrucişarea cu ATI sau porţiunea distală a arterei – reduce semnificativ numărul acestor leziuni.[132]

Şi nervul laringeu superior – în special ramul extern al acestuia – este vulnerabil în disecţiile practicate la nivelul muşchiului cricotiroidian, polului tiroidian superior şi pediculului acestuia – micile ramuri vasculare trebuind interceptate pe glandă şi nu deasupra sa – o atenţie maximă fiind acordată adenoamelor apicale sau situate între vase.

Accidente excepţionale – toate impunând recunoaştere şi soluţionare imediată – sunt cele laringotraheale, cu emfizem subcutanat postoperator progresiv, pneumotorax uni sau bilateral prin efracţia domului sau a recesurilor pleurale retrosternale, interesarea canalului toracic sau a ductului limfatic drept.[133-134]

Mult mai puţin impresionante sunt infecţiile locale care teoretic nu trebuie să apară într-o operaţie 100% aseptică. Suprainfecţia unui hematom trebuie rezolvată prin incizie, drenaj şi eventuală antibioterapie. Trebuie adăugate şi granuloamele de fir sau corpii străini.

Trebuie amintite şi supuraţiile cervicale legate de lezarea esofagului - rareori produse - dar necesitând o îngrijire complexă uneori prelungită, cu rezultate finale inegale.[134]

Deşi rezultatele cosmetice sunt în imensa majoritate a cazurilor excelente – mai ales prin utilizarea tot mai largă a tehnicilor minim invazive – pot fi totuşi amintite aderenţele planurilor profunde, trahee, musculatură sau a platismei la ţesutul subcutanat care generează mişcări dizgraţioase de deglutiţie. Acestea ca şi cicatricele cheloide, de asemenea puţin frecvente, nu au totdeauna o rezolvare secundară satisfăcătoare.[129]

În unele cazuri sunt menţionate episoade de pancreatită acută instalate imediat postoperator. Cauza apariţiei acestor pusee este puţin cunoscută şi evoluţia lor poate fi complicată de hipocalcemia persistentă şi hipomagneziemia asociată care reduce eficacitatea tratamentului obişnuit. Pentru prevenirea acestor complicaţii este contraindicată folosirea postoperatorie a opiaceelor.[130]

Calculii renali se pot fragmenta spontan după paratiroidectomie şi pot determina o obstrucţie ureterală. Complicaţia se poate rezolva postoperator pe cale endoscopică sau spontan, datorită reducerii fluxului urinar (efectul hormonului antidiuretic) şi a reabsorbţiei tubulare a calciului (datorată scăderii bruşte a nivelului PTH).

Scanned with OKEN Scanner

Complicațiile endocrine imediate și tardive, hipocalcemia acută postchirurgicală și hipoparatiroidismul cronic, temporar sau permanent, ca și persistența sau recidivele HPP fac obiectul unor descrieri separate.

HIPOPARATIROIDISMUL POSTCHIRURGICAL

Hipoparatiroidismul (hP) poate fi definit ca o condiție ereditară sau dobândită în care există un deficit de hormon paratiroidian sau o lipsă de sensibilitate la acțiunea acestuia.

Tulburarea se traduce printr-o reducere temporară sau permanentă a nivelului seric al calciului iar clinic printr-un ansamblu de manifestări înglobate sub termenul de tetanie.

Alături de hP consecutiv proceselor autoimune izolate sau asociate cu alte sindroame endocrine, hipoparatiroidismul postoperator – consecutiv intervențiilor pe tiroidă sau paratiroide rar întâlnit și după chirurgia faringelui, laringelui sau a esofagului – constituie o varietate etiopatogenică frecvent descrisă în practică. Celelalte forme: hipoparatiroidismul idiopatic, uneori familial, hP nou-născuților sau cel menționat după tratamentele cu iod radioactiv nu au interes din punct de vedere al practicii chirurgicale. [135-138]

Hipocalcemia postoperatorie a fost menționată pentru prima dată de Weiss în 1880, descrierea clinică clasică a tetaniei paratireoprive – complicație frecventă în epocă – aparținând lui Kocher și Reverdin(1882).

Clasificare, frecvență, etiologie Nuanțarea semiologiei accidentelor paratireoprive apărute după chirurgia regiunii cervicale, precum și ameliorarea metodelor paraclinice de apreciere a gradului de tulburare a homeostaziei calcice au permis clasificarea acestor tulburări după cum urmează:

- după intensitate - forme oculte sau fruste, uneori latente
  - forme clinic manifeste, acute realizând în maximul lor tetania paratireoprivă acută.
- după evoluție - forme tranzitorii
  - forme permanente.

Incidența reală a acestei complicații – legată de tipul de intervenție, glanda sau organul și tipul de leziune pentru care se intervine – este greu de apreciat, diverși autori publicând de-a lungul timpului procentaje extrem de variate. In chirurgia tiroidei, extirparea accidentală a tuturor

Scanned with OKEN Scanner

celor patru paratiroide rămâne totuşi o eventualitate rară chiar în rezecţiile radicale. Ablaţia inadvertentă a 1-3 paratiroide a fost documentată în proporţii oscilând între 9,9-18 %. [136]

Pe o statistică mai veche, Gargel Berlin (1941) comunica 11,7 % accidente paratireoprive după tiroidectomia totală faţă de cea subtotală (3% după intervenţii pentru tirotoxicoză şi doar 1,5 % după operaţii pentru gușă simplă). [cit de135]

În studii mai recente complicaţia este apreciată diferenţiat cu procentaje care variază între 2-3 % pentru hP clinic manifest şi respectiv între 0 – 36 % pentru cel ocult. Caloghera (1976) menţionează o incidenţă a insuficienţei paratiroidiene definitive care variază între 0 – 1,4 % după tiroidectomiile subtotale, 5 % după reintervenţii şi respectiv 10 % în chirurgia cancerului tiroidian. Prigouris (1995) publică o rată a hP clinic manifest între 11 – 48,5 % după tiroidectomia totală comparativ cu 0 – 13 % după tiroidectomiile parţiale. [140-141]

Majoritatea autorilor sunt de acord cu un risc paratiroidian progresiv, practic nul după adenomectomii sau exereze limitate unilateral pentru leziuni benigne care creşte proporţional în tiroidectomiile bilaterale în special pentru boala Basedow (10 %) şi mai ales pentru chirurgia radicală din cancere presupunând şi abordul ganglionar şi – în egală măsură – în reintervenţii.[136]

În afara chirurgiei glandulare propriu-zise, hipoparatiroidismul iatrogen este descris în proporţii variate după intervenţiile – în special pentru leziuni canceroase – efectuate asupra laringelui, faringelui şi esofagului. Exerezele agresive efectuate în bloc asupra acestor leziuni impun şi tiroidectomii fie tactice fie pentru invazie tumorală care pot determina instalarea unor hipofuncţii paratiroidiene pasagere dar cel mai adesea definitive apărând uneori la numeroşi ani după actul operator. Proporţia şi aşa importantă a acestei complicaţii 13-100 % (!) creşte semnificativ în cadrul completării chirurgiei cu radioterapia.[142, 143]

Este subliniată de asemenea importanţa experienţei în domeniu privind identificarea şi conservarea paratiroidelor şi a vascularizaţiei acestora şi eventuala autotransplantare a micilor glande accidental extirpate (procedură cu rezultate imprevizibile).

Şi în chirurgia hiperparatiroidismului în diversele sale forme clinice, hipocalcemia tranzitorie este semnalată cu o frecvenţă de 2-53 % în timp

Scanned with OKEN Scanner

ce hP permanent prezintă procentaje variind între 0,4 -13,8 %. În general hP tranzitoriu este mai des intâlnit după ablaţia unor adenoame în timp ce formele definitive se descriu după paratiroidectomiile pentru leziuni multiglandulare atât din HPP cât şi din HPR. De asemenea hipocalcemia este semnalată în cazul unei paratiroidectomii reuşite la bolnavi cu leziuni osoase importante, situaţie în care nu este vorba de un hP real ci de o reabsorbţie masivă a calciului din ser către os realizând aşa zisul "hungry bone syndrome" (foamea de calciu). [136-138]

Valori mai ridicate ale acestei complicaţii sunt citate în reinterveţii – până la 28 % - ca şi în paratiroidectomia totală cu autotransplant (25 %) şi mai ales in chirurgia neoplaziilor endocrine multiple (24 %).

Interesant este că exerezele paratiroidiene totale practicate pentru HPT renal "refractar" nu sunt urmate de hP permanent, "cuiburile" de celule paratiroidiene rămase pe traiectul migrării embrionare asigurând o secreţie hormonală satisfăcătoare ceea ce a condus la reconsiderarea acestei tehnici istorice.

Fiziopatologie. Instalarea hP postchirurgical poate fi explicată prin mai multe mecanisme:

- o reducere fiziologică tranzitorie şi moderată a calcemiei poate apare în mod obişnuit în primele 24 ore postoperator putând fi determinată de efectele anesteziei de şocul chirurgical sau o eventuală hemodiluţie;
- nivelul Ca seric sub 1,8 mmol/l sau a Ca ionic sub 1 mmol/l determină instalarea simptomatologiei tetanice, proporţională cu importanţa acestor reduceri;
- efectul direct prin ablaţia sau devascularizaţia – de regulă inadvertentă – a glandelor paratiroide proporţional ca durată şi intensitate cu importanţa leziunilor produse;
- scăderea bruscă a nivelului PTH determină reducerea eliberării Ca^{++} din os şi totodată a reabsorbţiei renale şi absorbţiei intestinale a acestui cation; în paralel se produce o reabsorbţie excesivă de fosfaţi la nivelul tubilor renali;
- în mecanismul de producere al crizelor de tetanie intervine şi modificarea pragului de excitabilitate neuromusculară precum şi dezechilibrul dintre sistemele activatoare şi cele inhibitoare din sistemul nervos central. [137,138]

Scanned with OKEN Scanner

Clinică, diagnostic. Diagnosticul se bazează pe anamneză cu precizarea intervenţiei anterioare, o atentă analiză clinică şi confirmarea bioumorală.[144]

In hP ocult simptomatologia este vagă, intermitentă şi de intensitate variabilă, complicaţia putând fi deseori ignorată. Totuşi ea trebuie suspectată ori de câte ori postoperator apar crampe, parestezii cervicofaciale şi mai ales ale extremităţilor, astenie, palpitaţii etc.

Obiectiv pot fi constatate semnele clasice descrise de către Chvostek (infidel), Trousseau (mai caracteristic) sau Erb şi prin prezenţa "mâinii de mamoş". [145]

Se mai descriu leziuni cutanate şi ale fanerelor (piele uscată, subţire, uneori cu descuamări şi pigmentări, unghii atrofice şi friabile, păr cu firul subţire, alopecie), modificări dentare (pierderea smalţului şi a luciului, eroziuni, striuri transversale, carii multiple), fenomene de tip Raynaud. Alte modificări ectodermice includ exeme atopice, dermatite exfoliative, psoriazis, impetigo herpetiform. Cataracta poate fi uneori unica manifestare.

Hipoparatiroidismul latent are falsa reputaţie de a fi tranzitoriu. In realitate această complicaţie nu trebuie subestimată, autori experimentaţi insistând asupra recunoaşterii ei, întrucât deşi cu traducere clinică uneori discretă este capabilă de a declanşa unele accidente brutale. [143]

Tetania paratireoprivă acută, magistral descrisă de autorii clasici, asociază manifestări tipice de hP : parestezii ale extremităţilor, spasm carpopedal, în care degetele şi mâna sunt flectate în timp ce coatele şi membrele inferioare sunt în extensie, convulsii generalizate, spasm laringian şi bronşic mergând până la asfixie letală, tulburări cardiace (aritmii şi chiar insuficienţă cardiacă acută), fotofobie, dizartrie, poliurie etc. Iritabilitatea neuromusculară poate fi severă prezentându-se ca o polimiozită ori afectează peretele abdominal simulând colici biliare sau intestinale.

Ocazional, tetania se asociază cu dispnee, hiperventilaţie şi alcaloză respiratorie.

Se descriu de asemenea fenomene neurologice - hiperreflexie dar şi fatigabilitate, cefalee, atacuri epileptoide, stări anxioase, confuzive sau psihastenice, creşterea presiunii intracraniene, parkinsonism, choreoatetoză, halucinaţii şi chiar psihoze.

Scanned with OKEN Scanner

Formele fulminante sunt exceptionale. Bolnavii prezintă convulsii generalizate, adinamie, hipertermie, delir sau prostrație, disfuncții organice multiple, decesul survenind in 24-48 ore în pofida oricăror măsuri terapeutice.

In formele obișnuite se produce cu timpul o adaptare a chemo-receptorilor la nivelul scăzut al calcemiei astfel că fenomenele tetanice diminuă ca intensitate și uneori - deși hipocalcemia persistă - pot să dispară cu totul.

Urmărirea îndelungată a unor serii importante de pacienți operați a evidențiat că doar la 30% dintre aceștia nivelul calciului seric revine la normal. De asemenea circa 70 % din cazuri prezintă o scădere a "rezervei paratiroidiene" similară cu cea întâlnită în hipoparatiroidismul ocult.

Aceasta conduce la concluzia că în cazul apariției unor manifestări tetanice acute, revenirea la o funcție paratiroidiană normală este puțin probabilă. [136,146]

Realitatea hipofuncției paratiroidiene este confirmată prin investigații paraclinice.

Sindromul humoral asociază hipocalcemie (< 7,4 mg %), hiper-fosfatemie (> 5 mg %) și hipercalciurie cu un nivel scăzut al PTH. Scad atât concentrația serică a calciului total cât și cea a calciului ionizat. Calcemia rămâne totuși doar un indice orientativ deoarece considerată izolat nu permite afirmarea cu certitudine a diagnosticului de hipoparatiroidism și nici nu constituie un parametru fidel al eficacității tratamentului deși toate măsurile terapeutice aplicate în tetanie urmăresc corectarea valorilor acestui cation.

Fosforul seric poate crește în timp ce concentrația magneziului se reduce, rămâne nemodificată sau depășeste valorile normale.

Evaluarea ureei și creatininei nu indică de regulă creșteri patologice.

PTH-ul intact determinat în timpul crizei de tetanie este în general diminuat dar trebuie interpretat cu prudență și în concordanță cu nivelul calcemiei.

Explorarea electrică indică pe electromiogramă accidente anarhice repetate.

Pe EKG apare bradiaritmie sau o prelungire a intervalului QT, în timp ce pe EEG se descriu unde latente izolate sau în serie iar în timpul

Scanned with OKEN Scanner

atacurilor tetanice se notează potenţiale spastice cu localizare circumscrisă.

Imaginile radiologice obiectivează o densitate osoasă crescută în timp ce examinarea CT sau RMN indică apariţia calcificărilor la nivelul nucleilor subcorticali, nucleului dentat sau a ganglionilor bazali determinând fenomene extrapiramidale.

Tratamentul tetaniei paratireoprive. Obiectivul major al terapeuticii hipoparatiroidismului postchirurgical constă în restabilirea promptă şi stabilă a homeostaziei calcice cât mai aproape de parametri normali.[136,137,146]

Primele încercări de tratament aparţin lui MacCallum (1903) care administrează extracte de glande paratiroide şi, împreună cu Voegtlin în 1909, constată eficacitatea acestora în asociere cu preparatele de calciu în tetania experimentală. Anterior în 1907, compatrioţii noştri Parhon şi Urechia demonstraseră eficacitatea injecţiilor intravenoase de preparate de calciu. [146,148]

Halsted în 1909 practică primele autotransplantări paratiroidiene la animale în timp ce Leriche în 1912 confirmă rezultatele experimentale ale predecesorilor săi privind atenuarea simptomatologiei şi dispariţia crizelor, apreciind că tulburările persistă totuşi iar efectele acestei terapii sunt pasagere şi incomplete. [61]

Mult mai eficientă s-a dovedit în timp utilizarea diverselor preparate substitutive în cazuri de accidente acute hipocalcemice.

In formele grave postchirurgicale tratamentul iniţial constă în administrarea promptă intravenoasă, lentă şi continuă, de 10 ml din soluţia 10 % de gluconat de calciu (echivalentul a 1 g Ca sau 93mg - 4,5 mEq Ca ionic). In general 1 - 3 fiole conduc în majoritatea situaţiilor la dispariţia manifestărilor acute tetanice. Repetarea dozei iniţiale sau o perfuzie de10 – 20 ml din acelaşi preparat într-o soluţie de glucoză hipotonă sau ser fiziologic realizează redresarea pentru moment a valorilor calcemiei.

Perfuziile calcice sunt însă riscante pentru subiecţii sub tratament digitalic care trebuie monitorizaţi clinic şi EKG. De asemenea trebuie evitată utilizarea intramusculară a gluconatului de calciu care poate provoca necroze locale şi mai ales calea intravenoasă pentru clorura de calciu care determină tromboflebite penibile, extravazarea produsului fiind

Scanned with OKEN Scanner

şi ea extrem de iritantă. În hipocalcemia persistentă poate fi însă necesară administrarea de soluţii calcice diluate pentru perioade mai prelungite.

Eventual se recomandă şi demararea concomitentă a terapiei cu preparate de vitamină D.

Hipomagneziemia asociată în unele cazuri necesită administrarea de sulfat de magneziu pe cale intramusculară sau intravenoasă, pentru a contracara rezistenţa la PTH înainte de normalizarea calcemiei.

In plus se recomandă sedarea eficientă a acestor pacienţi, corectarea oricărei alcaloze respiratorii sau metabolice coexistente, folosirea de preparate miorelaxante sau chiar anticonvulsivante.

În cazul în care fenomenele de insuficienţă respiratorie se agravează, se apelează la oxigenoterapie pe mască, respiraţia putând fi eventual asistată. [136-138,146]

Câteodată hipocalcemia postoperatorie poate fi severă şi prelungită - în special la bolnavii cu insuficienţă renală cronică - prin absorbţia rapidă a calciului în oase, astfel că doze ridicate de preparate calcice - 1 – 2 g/24 ore, pot fi necesare încă 5 - 10 zile, interval până când asocierea cu vitaminele D asigură un nivel adecvat al calcemiei.

După combaterea crizei tetanice se instituie tratamentul substitutiv care trebuie să fie modulat corespunzător în funcţie de o monitorizare strictă a disfuncţiei glandulare.

În cazuri asimptomatice ca şi în observaţiile de intensitate medie, reversibile, un echilibru fosfocalcic satisfăcător poate fi menţinut cu ajutorul unei diete bogate în calciu şi administrarea per os de preparate calcice, asigurându-se o doză de 1 – 2 g/24 ore (1 g gluconat = 90 mg Ca, 1 g carbonat = 400 mg Ca etc).

De asemenea în formele clinic manifeste măsurile menţionate se completează cu administrarea de vitamine D sau analogi ai acestora.

Calcitriolul (1,25 dihidrooxicholecalciferol) – forma activă a vitaminei D – reprezintă un tratament fiziologic care creşte absorbţia intestinală a calciului şi normalizează mineralizarea osoasă. În primele 7 – 10 zile postoperator se evită totuşi folosirea preparatelor de vitamină D pentru a împiedica funcţia ţesutului paratiroidian supresat. Acestea sunt administrate după acest interval dacă pacientul menţine scăderi semnificative ale nivelului calcemiei. Doze de 1 – 2 mg/24 ore sunt de obicei suficiente pentru a normaliza nivelul calcemiei, câteodată fiind însă

Scanned with OKEN Scanner

necesare chiar 5 – 7 mg/24 ore, posologie care în timp produce rezistență la aceste produse.

Costul ridicat al preparatului și necesitatea unor doze multiple zilnice au orientat către utilizarea ergocalciferolului care are efecte prelungite și – în doze de 50-100.000 ui /24h – poate prelua calciterapia după o administrare inițială de calcitriol.

Dihidrotahisterolul – derivat de ergosterol – definit de Leriche "medicamentul magnific" se folosește sub forma de soluție administrată per os 30 – 40 picături pe zi.

Diureticele tiazidice și estrogenii cresc reabsorbția renală și respectiv absorbția intestinală a calciului.

Teoretic tratamentul ideal, administrarea de PTH a fost incercată în puține serii, o doză unică zilnică normalizând nivelul calciului seric și urinar doar pentru 12 ore. Folosirea a două doze de PTH/24h pare să conserve o calcemie normală la bolnavii cu mutații ale receptorilor de calciu.[136, 146]

Autotransplantarea tardivă a țesutului glandular crioprezervat oferă rezultate pozitive în circa 50% din cazuri. [146]

REZULTATE

Principalele statistici internaționale însumând peste 7000 paratiroidectomii efectuate anual, conchid că tratamentul chirurgical determină o normalizare promptă atât a calcemiei cât și a nivelului PTH concomitent cu remisiunea deseori spectaculară a majorității suferințelor clinice asociate, toate acestea fiind echivalente cu vindecarea HPP în 95 – 99% din cazuri.[149-151]

Desigur aceste procentaje optimiste trebuie reconsiderate în funcție de formele clinice și substratul lezional, vechimea, patologia coexistentă ca și de eventualele complicații ale afecțiunii, o exereză paratiroidiană eficientă fiind urmată de importante modificări clinice și metabolice.[151]

Reducerile calcemiei și ale PTH, obiectivate și prin dozarea intraoperatorie, continuă până la normalizarea valorilor acestora, realizată în 24 – 48 ore de la îndepărtarea unui adenom și mai lent sau incomplet după exereza unei hiperplazii sau a unui carcinom. Concentrația calciului poate scădea până sub nivelul minim descriindu-se chiar un interval de

Scanned with OKEN Scanner

hipoparatiroidism subclinic în care ţesutul glandular restant nu şi-a reluat încă funcţia supresată.

În observaţiile cu componentă osoasă importantă şi valori crescute ale fosfatazei alcaline, reducerea calcemiei este mult mai abruptă cu interval hipocalcemic prelungit şi uneori simptomatic.

Din punct de vedere practic, evaluarea postoperatorie a subiecţilor asimptomatici şi chiar a celor oligosimptomatici apare paradoxală ţinând seama şi de indicaţia preferenţială pentru tratament medical a acestor cazuri.

Unele studii apreciază însă existenţa în aceste observaţii în afara creşterilor bioumorale şi a unor modificări subtile de ordin psihologic sau emoţional ca şi a unor manifestări infraclinice, toate influenţând calitatea vieţii (QOL) parametru greu de cuantificat şi cu semnificaţie prognostică discutabilă dar care par influenţate benefic de paratiroidectomie. Şi alte componente asociate HPP asimptomatic au o evoluţie postchirurgicală pozitivă: creşterile tensionale şi ale densităţii osului spongios la nivelul coloanei lombare şi mai puţin la cel al colului femural sau scăderea în timp a incidenţei fracturilor de radius. Ponderea acestora nu este însă apreciată unanim ajungându-se până la a se vorbi de un efect placebo al chirurgiei.[152,153]

Incomparabil mai consistente sunt considerate rezultatele tratamentului operator în cazurile simptomatice – doar 20% în literatură dar majoritare în România ca şi în ţările în curs de dezvoltare (HPP "indian") – care furnizează cel mai important număr de bolnavi supuşi paratiroidectomiei. Pentru aceştia evoluţia postoperatorie este caracterizată prin ameliorarea sau chiar dispariţia netă şi rapidă a majorităţii simptomelor chiar la subiecţi cu forme clinice avansate şi cu evoluţie îndelungată.[150,152]

Astfel la bolnavii tineri cu sindrom osos şi metabolic sever se constată reducerea durerilor osteoarticulare şi a fenomenelor miastenice cu recăpătarea forţei corporale şi a posibilităţii de deplasare, respectiv a apetitului şi greutăţii. Poate fi de asemenea obiectivată creşterea densităţii şi remodelarea unor largi teritorii osoase contrabalansând efectele inverse produse de inaintarea în vârstă în special la femei. Creşterea densităţii şi masei osoase este înregistrată la nivel lombar şi femural (şi mai puţin la nivelul antebraţului) fiind explicată prin reducerea turnoverului osos

Scanned with OKEN Scanner

consecutivă normalizării concentrației serice sau restaurării "pulsatilității" secreției fiziologice a PTH. [154]

Unele leziuni osoase chiar avansate pot înregistra un surprinzător grad de recuperare iar riscul producerii fracturilor este sensibil diminuat. Persistă însă în cazurile cu evoluție îndelungată deformările invalidante, turtirea cuștii toracice cu tulburări respiratorii, calusuri vicioase cu posibilitatea fracturării oaselor patologice.

Tulburările urinare sunt de asemenea influențate prin creșterea fluxului plasmatic renal și reducerea calciuriei deci a încărcăturii filtratului glomerular. Se normalizează clearance-ul creatininei și capacitatea de concentrare a urinii.

Paradigma "curei" litiazei urinare prin paratiroidectomie nu poate fi susținută, notându-se totuși stoparea evoluției calculilor și scăderea numărului de recidive în timp ce nefrocalcinoza și complicațiile ei sunt mai greu de influențat. Formarea în 5 – 10% din cazuri a unor noi calculi este legată de persistența și evoluția unor modificări structurale renale.

Paratiroidectomia are efecte contradictorii și uneori contestate asupra manifestărilor cardiovasculare. Astfel în pofida unor lucrări care susțin contrariul, HTA asociată HPP nu apare influențată postoperator. Sunt însă recunoscute ameliorarea funcției diastolice, diminuarea hipertrofiei ventriculului stâng ca și a iritabilității cardiace, implicit a tulburărilor de ritm, toate cu consecințe favorabile asupra expectanței de viață.

Depozitele calcice miocardice, valvulare sau vasculare par să nu progreseze ca și alte alterări funcționale sau structurale ale pereților vasculari.

De asemenea după actul operator scad incidența și manifestările bolii ulceroase gastrice și duodenale ca și a complicațiilor pancreatice.

În sfârșit greu de cuantificat este cursul polimorfelor simptome nevrotice și chiar psihotice, notându-se totuși o evoluție pozitivă a tendințelor depresive spre deosebire de vitalitate, spiritul de inițiativă sau funcția cognitivă. Sunt necesare în continuare însă studii prospective privind aceste aspecte care definesc în final calitatea vieții. [153,154]

Bibliografie selectivă

1. **Barbier J, Henry JF:** L'hyperparathyroïdisme primaire. Rapport présénté au 93e Congrès Francais de Chirurgie. Springer Verlag, Paris, 1991: 95-6.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Nottingham JM, Brown JJ, Bynoe RP** et al: Bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. Ann Surg 1993, 59:115-9.
3. **AACE/AAES Task Force on Primary hyperparathyroidism :** The American Association of Clinical Endocrinologist and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnostic and management of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2005, 11:49-54.
4. **Iglesias P, Diez JJ:** Current treatments in the management of the patients with primary hyperparathyroidism. Postgrad J Med 2009, 85:15-23.
5. **Badiu C, Stănescu B:** Paratiroidele. Cap 15 in Chirurgie endocrină cervicală. (sub red) Badiu C, Stănescu B, Ed Acad Române, București, 2005:235-60.
6. **Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW** et al: The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. Am J Med 1999, 107:561-7.
7. **Grey AB, Stapleton JP, Evans MC** et al: Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomised controlled trial. Ann Intern Med 1966, 125:360-8
8. **Marcus R, Madvin P, Crim M** et al: Conjugates estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. Ann Intern Med 1984, 100: 633-40.
9. **Adami S, Milan M, Bertoldo F** et al: Regulation of calcium parathyroid hormone feedback in primary hyperparathyroidism. Effects of biphosphonate treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1990, 33:391-7.
10. **Goodman WG:** Calcimimetic agents for the treatment of hyperparathyroidism. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001, 10:575-80.
11. **Urena P, Fazao JM;** Calcimimetics agents: review and perspective. Kidney Int Suppl 2003, 85, S91-6.
12. **Marcocci C, Chanson P, Shoback D** et al: Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism .J Clin Endocrinol 2009, 94:2766-72.
13. **Silverberg SJ, Bone HG, Mariott TB** et al: Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. N Eng J Med 1997, 337:1506-10.
14. **Khan A, Grey A, Shoback D:** Medical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94:373-81.
15. **Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP:** A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 1999, 341:1249-55.
16. **Rubin M, Bilezikian JP, Mc Mahon DJ** et al: The natural history of primary hyperparathyroidism with and without surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93:3462-70.

Scanned with OKEN Scanner

88. **Arnalsteen L, Quievreux JL, Hugo D**: Reoperations for persistent and recurrent primary hyperparathyroidism. Seventy-seven cases among 1988 operated patients. Ann Surg 2004, 129:224-31.
89. **Roses DF**: Reoperations for primary hyperparathyroidism. In Schwartz AE, Pentsemlidis D, Gagner M (Eds) Endocrine Surgery. M Decker, New York, 2007:265-78.
90. **Simental DF**: Reoperative Parathyroidectomy. Otolaryngol Clin North Am 2008,41: 1269-71.
91. **Russell CF, Edis AJ, Scholz DA** et al: Mediastinal parathyroid tumors: experience with 38 tumors requiring mediastinotomy for removal. Ann Surg 1981, 193:805-9.
92. **Roslyn JJ, Gordon HE, Mulder DG**: Mediastinal Parathyroid Adenomas: a Cause of Persistent Hyperparathyroidism. Am Surg 1983 49:523-7.
93. **Wang CA, Randall D, Gaz RD** et al: Mediastinal parathyroid exploration: a clinical and pathological study of 47 cases. World J Surg 1986, 10:687-95.
94. **Clark OH**: Mediastinal parathyroid tumors. Arch Surg 1988, 123:1096-100.
95. **Udelsman R, Donovan PI**: Remedial parathyroid surgery: changing trends in 130 consecutive cases. Ann Surg 2006, 244:271-9.
96. **Prescott JD, Udelsman R**: Remedial operations for Primary Hyperparathyroidism. World J Surg 2009, Mar 17 (Epub ahead of print).
97. **Teigen EL, Kilgore EJ, Cowan RJ** et al: Technetium-99m-sestamibi SPECT localisation of mediastinal parathyroid adenoma. J Nucl Med 1966, 37;1535-7.
98. **Wells SA Jr, Cooper JD**: Closed mediastinal exploration in patients with persistent mediastinal hyperparathyroidism. Ann Surg 1991, 214:555-61.
99. **Norton JA, Schneider PD, Brennan MF**: Median Sternotomy in Reoperations for Primary Hyperparathyroidism. World J Surg 1985, 9:806:13.
100. **Schlinkert RT, Whitaker MD, Argueta R**: Resection of selected mediastinal parathyroid adenomas through an anterior mediastinotomy. Mayo Clin Proc 1991, 66:1110-3.
101. **Nawariaku FE, Snyder WH, Burkey SH**: Inframanubrial Parathyroid Glands in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Alternatives to Sternotomy. World J Surg 2005, 29:491-4.
102. **Cupisti K, Dotzenrath C, Simon D** et al: Therapy of suspected intrathoracic parathyroid adenoma: experience using open transthoracic approach and video-assisted thoracoscopic surgery. Langenbecks Arch Surg 2002, 386:488-93.
103. **Yun JS, Nam KH, Chung WY** et al: Giant Posterior Mediastinal Parathyroid Adenoma. Thyroid 2008, 18:475-6..
104. **Ohno K, Kuwata K, Yamasaki Y**: Mediastinoscopic extirpation of mediastinal ectopic parathyroid gland. Ann Thorac Surg 1997, 64:234-40.
105. **Tcherveniakov P, Menon A, Milton R**: Video-assisted mediastinoscopy for surgical resection of ectopic parathyroid adenoma. J Cardiothorac Surg 2007, 2:41.
106. **Wei JP, Gadacz TR, Weisner LF** et al: The subxiphoid laparoscopic approach for resection of mediastinal parathyroid adenoma after successful localisation with Tc-99m-sestamibi radionuclide scan. Surg Laparosc Endosc 1995, 5:402-6.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERPARATIROIDISMUL RENAL (SECUNDAR, TERȚIAR). BOALA OSOASĂ METABOLICĂ DIN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Mac Callum (1905) este primul autor care semnalează mărirea de volum a glandelor paratiroide la bolnavii decedați prin uremie.[1]

In 1934 F. Albright descrie atât hiperplazia cu celule principale ca suport morfologic al hiperfuncției paratiroidiene cât și complicațiile renale din hiperparatiroidism.[2]

Pappenheimer (1935) constată că volumul și greutatea paratiroidelor este mai mare în diferitele nefropatii cronice comparativ cu indivizii normali pentru ca doi ani mai târziu Castleman să publice 29 observații de hiperplazie paratiroidiană „secundară" asociată cu insuficiență renală cronică descriind unele criterii histologice specifice.[3,4]

Liu și Chu (1943) propun denumirea de osteodistrofie renală pentru suferințele metabolice și în special cele osoase – incluzând osteoporoza, osteomalacia și osteoscleroza – din sindroamele uremice iar Albright în 1948 înlocuiește propriul termen „osteita fibrochistică renală" cu cel de „hiperparatiroidism secundar" (HPS) definit ca un efort compensator al paratiroidelor stimulat de reducerea concentrației serice a calciului, determinată de cauze multiple, uneori asociate.[5,6]

Ulterior Davies și Dent (1956) descriu o varietate evolutivă a HPS în care hiperplazia progresează și devine autonomă chiar dacă stimulul care a inițiat-o este suprimat. Aceasta asociază creșteri importante ale nivelului seric al calciului și PTH, cu agravarea sindromului clinic, condiție pe care St Goar (1963) o intitulează „hiperparatiroidism terțiar" (HPT).[7,8] Dacă inițial HPT a fost menționat în cadrul general al evoluției HPS din nefropatiile cronice – ambele fiind înglobate în așa-zisul hiperparatiroidism renal (HPR) actualmente tot mai mulți autori tind să rezerve termenul doar pentru observațiile apărute după un transplant renal.[9]

Scanned with OKEN Scanner

În sfârşit într-o conferinţă dedicată controverselor privind această terminologie – Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) desfăşurată în 2005 concentrează şi redefineşte aceste tulburări sub acronimul CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder – Boala metabolică osoasă din insuficienţa renală cronică). Sindromul se caracterizează prin prezenţa unică sau combinată a trei componente:

- anomalii ale metabolismului calciului, fosforului, PTH şi vitaminei D (proprii hiperfuncţiei paratiroidiene);
- anomalii ale turnoverului, mineralizării, volumului, creşterii sau rezistenţei osoase (mai vechea osteodistrofie renală – fiind considerată o alterare a morfologiei osoase în IRC şi o componentă scheletică a CKD-MBD – adevărată condiţie sistemică) cuantificabile prin histomorfometrie şi biopsie osoasă;
- calcificări vasculare şi ale ţesuturilor moi.[10]

Etiologie. Condiţiile cel mai frecvent menţionate sunt în primul rând insuficienţa renală cronică (IRC) produsă în principal de glomerulonefrite, rinichi polichistic, complicaţii ale urolitiazei, diabet, mai ales la bolnavi aflaţi în regim de hemodializă dar şi rahitismul - explicând frecvenţa ridicată a acestei patologii la copii - osteomalacia şi sindroamele de malabsorbţie, deficitul sau tulburările de absorbţie ale vitaminei D, pierderile de fosfaţi, pseudohipoparatiroidismul etc.

Practic se consideră ca toţi bolnavii uremici au un "status" hiperparatiroidian potenţial prezentând hiperplazie glandulară difuză, iniţial ca un proces adaptativ util echilibrului homeostatic dar care odată "evadat" de sub mecansimele de control devine evident maladaptativ.

Prezenţa hiperparatiroidismului este menţionată la 67-90% din bolnavii uremici deşi estimarea mondială a acestora din urmă rămâne eluzivă. Se constată totuşi în diversele statistici naţionale o creştere evidentă dar neuniformă a persoanelor supuse hemodializei cu 1400/pmp cu un spor anual al incidenţei de 8%.[11,12]

Se adaugă cazurile mai reduse numeric care efectuează dializă peritoneală sau cei şi mai puţini care beneficiază de un TR. [9]

Patogenia CKD-MBD încearcă să explice defectarea mecanismului de feedback dintre homeostazia calcică şi paratiroide care determină "resetarea" raportului dintre proliferarea şi apoptoza celulară stimulând hiperplazia şi funcţia glandulară.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul apare astfel ca o interfață a unei patologii multisistemice în care tulburările intricate ale metabolismului fosfocalcic și vitaminei D se produc și acționează încă din stadiile precoce ale IRC ca și ale celorlalte condiții etiologice. Rolul dar mai ales succesiunea acestor tulburări în inițierea și desfășurarea mecanismelor patogenice ale HPS este doar parțial elucidat, numeroase elemente fiind doar ipotetice.[9,12]

Bricker (1973) a propus teoria „balanței" conform căreia deteriorarea progresivă ireversibilă a funcției renale conduce la pierderea capacității de excreție a fosforului cu reducerea tranzitorie a calciului ionizat și modificarea consecutivă a raportului dintre cei doi ioni.[13]

Retenția fosfaților acționează direct asupra celulelor paratiroidiene stimulând atât proliferarea acestora cât și secreția de PTH. Așadar hiperfosfatemia și hipocalcemia consecutivă (ultima neacceptată unanim) sunt considerate factorii principali în geneza hiperparatiroidismului. În plus retenția fosfaților favorizează producerea de depozite fosfocalcice.

Totodată diminuarea numărului de nefroni funcționali din IRC conduce la scăderea abilității rinichiului de a produce calcitriol (influențată și de retenția fosfaților), element care contribuie de asemenea la inițierea hiperparatiroidismului.

Sinteza și capacitatea de conversie a calcitriolului în metabolitul său activ $1,25(OH)_2D_3$ precum și absorbția sa intestinală devin deficitare astfel că proliferarea celulelor paratiroidiene scapă de sub inhibiția fiziologică exercitată de această vitamină, element care împreună cu diminuarea „expresiei" receptorilor vitaminei D (VDR) dezvoltă hiperplazia și activitatea funcțională a paratiroidelor.[14,15]

În sfârșit în patogenia hiperparatiroidismului din insuficiența renală cronică a fost recent inclus și factorul de creștere fibroblastică (FGF 23) – peptidă hormonală a cărui nivel crește precoce dar constant în uremie mai ales în cazurile supuse dializei – în corelație cu nivelul seric ridicat al fosfaților respectiv al PTH. Astfel această peptidă devine un nou „jucător" și totodată marker al hiperfuncției paratiroidiene la bolnavii dializați în corelație cu încărcarea cu fosfați, administrarea de calcitriol (și analogi) și posibil de nivelul ridicat al PTH.[16]

În evoluție nivelul crescut al PTH reușește – uneori pentru perioade îndelungate – să echilibreze nivelul calciului seric prin mobilizarea calciului osos, stimularea demineralizării osoase și realizarea unui turnover

Scanned with OKEN Scanner

osos ridicat, condiție caracterizată printr-o rată accelerată atât a absorbției cât și a resorbției osoase.[14]

Reabsorbția osteoclastică uneori masivă și rapidă "tunelizează" inițial doar zonele trabeculare dar în continuare interesează porțiuni tot mai întinse ale oaselor realizând așa zisele "tumori brune". Combinarea acestor efecte cu osteomalacia determinată de deficiența de calcitriol realizează în final osteodistrofia caracteristică IRC și hiperparatiroidismului consecutiv. Rezultă un os fragil structural și un risc ridicat de producere a fracturilor.

Toate aceste interferențe patogenice devin și mai pregnante în situația pacienților hemodializați (un rol favorizant fiind utilizarea în soluția de dializă a sărurilor de aluminiu pentru combaterea hiperfosfatemiei).[14,15]

În concluzie cercul vicios cel mai important în producerea tulburărilor din CKD-MBD și în continuare a evoluției către hiperparatiroidism refractar și hiperplazie paratiroidiană este cel dintre hipocalcemie și supraproducerea de PTH - hormon ce poate atinge concentrații serice impresionante, ambele tulburări constituind stimuli permanenți ai hiperplaziei glandulare - proces morfologic evolutiv și deseori ireversibil.

Anatomopatologic, modificările din HP renal sunt expresia anomaliilor combinate ale homeostaziei calcice, metabolismului fosfaților și vitaminei D care modifică feedback-ul fiziologic în glandele paratiroide și constituie un stimul permanent pentru hiperplazia celulară și eliberarea crescută de PTH.[15,17]

Se produce astfel o mărire de volum interesând în mod inegal cele patru glande care evoluează în etape succesive de la hiperplazie difuză la hiperplazie nodulară și chiar formarea unor macronoduli. Procesul este independent de simptomatologia clinică fiind influențat mai mult de vechimea nefropatiei și/sau a hemodializei.

Macroscopic dezvoltarea hiperplaziei difuze este progresivă dar neuniformă, unele glande conservându-și aspectul și dimensiunile obișnuite (hiperplazie "ocultă") o perioadă indelungată în timp ce altele evoluează rapid deși capricios către nodularizare.

Astfel pot coexista paratiroide de aspect globulos dar de mici dimensiuni (3 - 5 mm) cu glande macronodulare de tip adenomatos

Scanned with OKEN Scanner

atingând un volum critic de 1 cm diametru sau 500 mg. Masa totală a glandelor paratiroide poate de asemenea însuma în jur de 2000 mg (normal 140mg). (fig. 32)

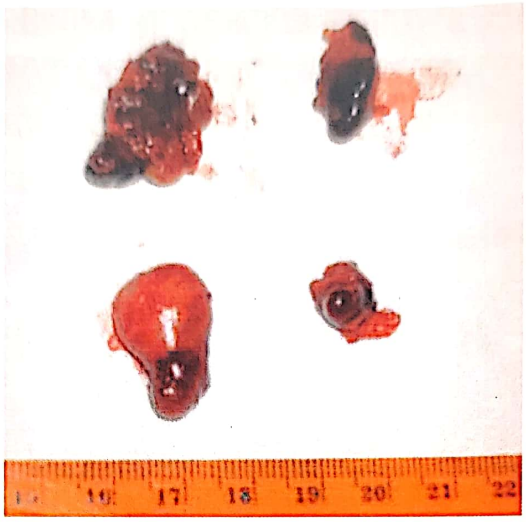


Fig. 32. Hiperparatiroidism renal. Aspect macroscopic.

Microscopic, hiperplazia difuză este alcătuită din straturi de celule principale separate de benzi subțiri de stromă fibroasă. Țesutul adipos se reduce şi pot apare zone chistice sau încărcate cu hemosiderină. Frecvent sunt prezente celule oxifile sub forma de agregate sau chiar macronoduli şi mai rar celule clare. (fig. 33)

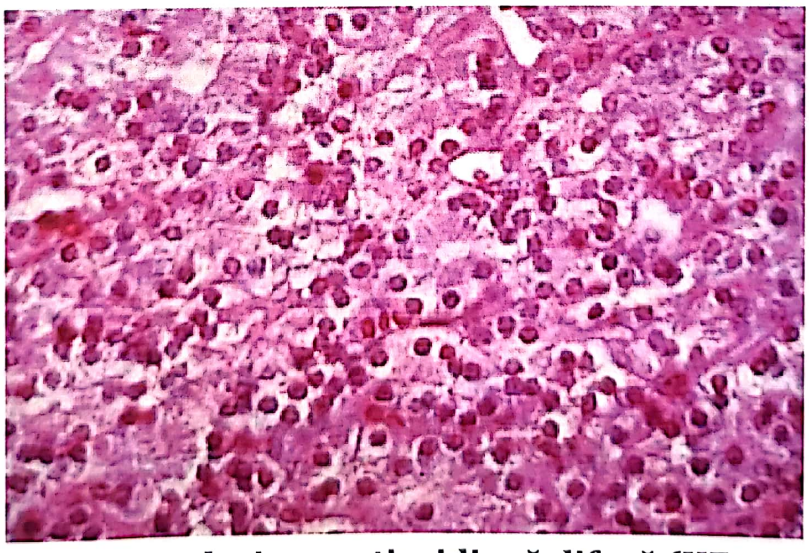


Fig. 33. Hiperplazie paratiroidiană difuză (HE x 200).

In hiperplazia nodulară - formațiunile deşi inițial de dimensiuni reduse - apar distincte dar distribuite inegal între cele patru paratiroide,

Scanned with OKEN Scanner

uneori coexistând cu aspecte hiperplazice pure. Unii noduli sunt formaţi din celule principale, alţii din celule clare sau oxifile dispuse acinar sau trabecular, fiind separaţi de benzi de fibroză şi mărginiţi de celule columnale cu citoplasma clară şi nuclei bazali. (fig 34)

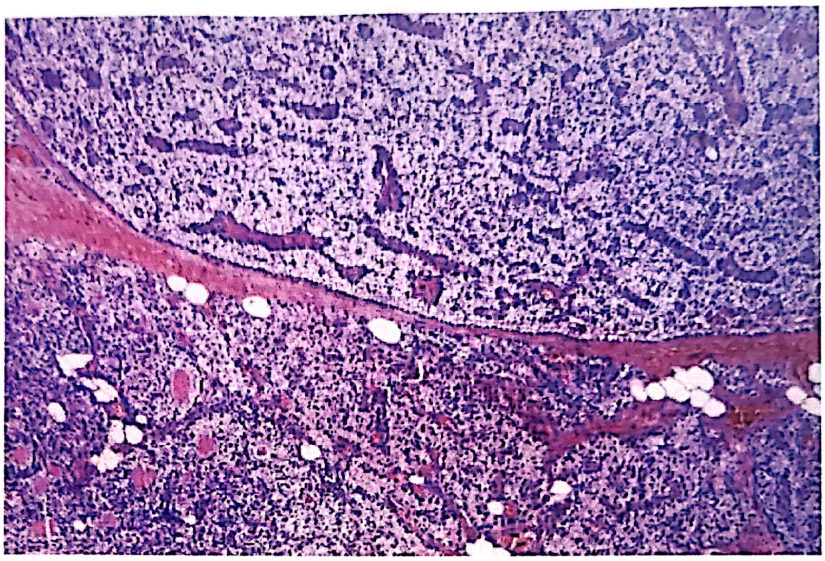


Fig. 34 Hiperplazie paratiroidiană pseudoadenomatoasă (HE x 20).

În varietatea „terţiară" paratiroidele sunt semnificativ mai voluminoase - atingând dimensiuni de 10-50 ori mai mari decât cele normale. Leziunile dezvoltate la intervale variabile, uneori numeroşi ani după un TR, sunt caracterizate printr-o mare diversitate privind atât volumul glandelor cât şi proporţia proliferării hiperplazice (trăsătură predominantă interesând toate cele patru glande) şi mai ales nodulare (în 2,6% - 32% din cazuri fiind întâlnite adenoame simple sau duble).

Adenoamele se dezvoltă ca o creştere monoclonală autonomă consecutivă hiperplaziei compensatorii dar şi ca o regresie asimetrică a acesteia după reuşita TR. Se poate asocia şi reducerea nivelului 1 alfa 25-dihidroxivitaminei D cu pierderea efectului antiproliferativ al acesteia.

Toate acestea fac ca intraoperator să poată fi identificată o inegalitate lezională frapantă de la hiperplazia mai mult sau mai puţin uniformă dar importantă a tuturor celor patru glande până la prezenţa a 1-2 adenoame - uneori "gigante" - asociate cu glande aparent normale dar găzduind hiperplazie. Această heterogenitate lezională impune o explorare imagistică sistematică confruntată cu cea chirurgicală pentru adaptarea exerezei.

Scanned with OKEN Scanner

În noduli predomină celulele principale şi oxifile. Se adaugă modificările specifice vechimii procesului - necroze, hemoragii, degenerare chistică, scleroză.

Clinică. Majoritatea acestor bolnavi se găsesc de perioade variate de timp în regim de hemodializă şi prezintă multiple manifestări având o intensitate proporţională cu vechimea şi gravitatea condiţiilor etiologice, în principal osteodistrofia uremică.[15,17]

Particularităţi simptomatice pot fi conferite de excesul sau deficienţa uneia din componentele biologice ale acestor suferinţe: PTH, fosfor, calciu sau vitamina D.

La copii, categorie de vârstă la care HPS este frecvent semnalat comparativ cu adulţii, predomină tulburările osteomalaciei din rahitism în care matricea osoasă deşi normal formată nu poate fi mineralizată fapt care intârzie maturarea sistemului osos. Sunt afectate cartilajele de creştere şi zonele metafizare cu predispoziţie pentru fracturi şi laxităţi articulare cu deformări consecutive în special la nivelul membrelor (genu valgum) şi tulburări de dezvoltare staturală. Evoluţia insuficienţei renale accentuează şi multiplică aceste fenomene.

La adult în formele incipiente, pacienţii acuză dureri osteoarticulare de tip reumatismal cu diverse localizări - coloana dorsolombară, membrele inferioare. Fenomenele algice au un caracter progresiv fiind accentuate de presiune, mişcări bruşte sau purtarea unor greutăţi. Se adaugă dureri articulare (datorită depunerilor de hidroxiapatită) şi astenie la nivelul musculaturii proximale a membrelor şi trunchiului.

Simptomele neuromusculare şi chiar cele psihiatrice - iritabilitate, tulburări ale dispoziţiei, somnului şi chiar fenomene depresive apar precoce în HPS şi uneori sunt mai pregnante decât în HPP putând evolua către miastenie gravă - "hiperparatiroidismul apatic" cu deplasare dificilă sau imposibilă.

Trebuie însă subliniat că în etapele iniţiale ale HPS aceste manifestări au un caracter "subtil" fiind mascate de cele reumatismale sau de nefropatia cauzatoare.[17,18]

În timp însă se adaugă suferinţele osoase caracteristice legate de asocierea osteodistrofiei ca expresie a turnoverului osos exagerat, determinând rezorbţii osoase falangiene, ale extremităţii externe a claviculei, craniului sau pelvisului cu osteopatie adinamică care realizează

Scanned with OKEN Scanner

o demineralizare difuză localizată de asemenea la nivelul craniului dar şi a vertebrelor sau articulaţiei coxofemurale. Ambele procese - rezorbţia şi osteopenia - determină fracturi şi leziuni articulare repetate la nivelul membrelor, coloanei şi cutiei toracice cu consolidări anarhice, cifoză şi reduceri staturale uneori importante.

Alte manifestări sunt reprezentate de calcificările ectopice interesând 25-58% din bolnavi, localizate la nivelul tegumentelor şi părţilor moi, structurilor vasculare (inclusiv valvulele cardiace), rinichilor, plămânilor. Acestea trebuie deosebite de calcifilaxie, complicaţie mai rar întâlnită şi care constă în apariţia la nivelul degetelor, gambelor, coapselor şi mai rar trunchiului sau membrelor superioare a unor placarde subcutanate neregulate, largi, extensive, de culoare violacee şi consistenţă inegală, dură dar şi cu zone ramolite. Leziunile evoluează către necroză subcutanată şi tegumentară, ulceraţii cronice, suprainfecţie şi gangrenă putând compromite extremităţile şi chiar membrele în întregime.[19]

Creşterea concentraţiei hormonului paratiroidian mediată prin receptori specifici influenţează cardiomiocitele şi fibroblaştii interstiţiali determinând hipertrofie ventriculară dreaptă şi disfuncţii diastolice după cum acumulările de calciu la nivelul musculaturii netede vasculare produc hipertensiune arterială. De asemenea PTH şi hiperfosfatemia influenţează negativ microcirculaţia coronariană cu consecinţele ischemice cunoscute.

Un produs calciu/fosfor ridicat realizează şi aşa zisa mediocalcoză dar mai ales depunerile calcice miocardice şi valvulare.

La aceşti bolnavi proporţional cu nivelul PTH apare şi progresează un deficit imunologic cu reducerea funcţiilor leucocitare, în special capacitatea fagocitară şi rezistenţa la infecţii ca şi un sindrom anemic de etiologie combinată.

Pruritul intens, imposibil de combătut este atribuit depunerilor de calciu la nivelul tegumentului şi constituie o manifestare caracteristică.

În ansamblu „noua paradigmă" CKD-MBD insistă asupra semnificaţiei clinice şi prognostice ale unor componente precum creşterea fragilităţii osoase şi a prevalenţei fracturilor şi mai ales a calcificărilor extrascheletice – în special vasculare – coronariene dar şi pe artere periferice cu o creştere corespunzătoare a mortalităţii (premature) prin complicaţii cardiovasculare.[10,17-20]

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia hiperparatiroidismului terţiar se caracterizează prin reapariţia sau agravarea manifestărilor secundare de boală şi în special a sindromului osos determinată de trecerea de la un nivel scăzut sau normal la valori crescute ale calciului seric (sindromul fiind considerat varietatea hipercalcemică a HPS).[8,19]

În cazul particular al TR sindromul se poate instala imediat contribuind la respingerea grefonului în cursul primului an sau la distanţă de practicarea acestuia.[9]

Osteodistrofia renală capătă aspecte dramatice în special suferinţele algice prezente în repaus sau la minime solicitări dar şi prin apariţia de fracturi iterative, avulsii ligamentare şi tendinoase, leziuni (peri)articulare, toate cu sechele şi deformări consecutive.

Nefropatia evoluează atât prin progresia modificărilor interstiţiale, litiazei sau nefrocalcinozei deja existente şi mai ales prin compromiterea funcţiei şi structurii rinichiului transplantat. Se adaugă hiperfosfatemia şi deficienţele vitaminei D, toate contribuind la alterarea testelor funcţionale, reinstalarea sindromului uremic şi impunând menţinerea sau reluarea hemodializei.

Se agravează până la extrem tulburările musculare (incapacitatea de deplasare), cele cardiovasculare (bradicardie, asistolie) şi neuropsihice, depunerile eratice de calciu, pruritul. Sunt relatate episoade de pancreatită sau chiar de hiperparatiroidism acut.

Biologic în afara hipercalcemiei (definitorii) se adaugă creşteri necontrolate ale PTH, fosfatemiei, fosfatazei alcaline şi creatininei.

Radiologic modificările osteodistrofice sunt multiple şi "izbitoare" cu rezorbţie corticală contrastând cu creşterea densităţii osului spongios, osteoporoză difuză, apariţia de zone chistice dar şi scleroză interesând oasele lungi, vertebrele, coastele, pelvisul, oasele feţei şi craniului.

Se adaugă leziuni articulare şi ale zonelor de inserţie musculo-tendinoasă sau ale cartilajelor (menisc, ligamentul triunghiular al pumnului).

Vasele mici şi trunchiurile arteriale ale extremităţilor ca şi tunica medie a arterelor importante, prezintă de asemenea depuneri ateromatoase importante şi tulburări circulatorii consecutive.[19]

Tratamentul hiperparatiroidismului renal presupune o etapă imediată obligatorie care are ca obiectiv menţinerea unui nivel seric

Scanned with OKEN Scanner

adecvat al calciului ionizat paralel cu reducerea concentrației serice și absorbției intestinale a fosfaților. Totodată se urmărește frânarea evoluției hiperplaziei paratiroidiene difuze către forma nodulară și progresia clinică a HPS.[11,14,20]

În acest sens este indicată o dietă restrictivă pentru fosfor (<1g/24 h) și dimpotrivă bogată în calciu (>4,5 g/24 h) suplimentată cu preparate de calciu administrate oral. Și în soluțiile pentru dializă trebuie incluși fixatori ai fosfaților conținând calciu (carbonat sau citrat) pentru a controla hipocalcemia și normaliza raportul calciu/fosfor.

Administrarea de steroli ai vitaminei D - de preferat înainte ca bolnavii să necesite un program de hemodializă - întârzie evoluția sindromului realizând ameliorări clinice în special ale manifestărilor osteodistrofice.

În formele avansate de boală sunt folosiți analogi ai calcitriolului (mexacalcitriolul și fadecalcitirolul) respectiv ai vitaminei D-(1α - OH D_2) și 19-nor-1,25 $(OH)_2$-D_2 care pot accelera însă instalarea hipercalcemiei și hiperfosfatemiei sau a rezistenței la aceste preparate.

De asemenea utilizarea bifosfonaților urmărește reducerea concentrațiilor calciului și fosfaților și scade activitatea osteoclastică și rezorbția osoasă având o bună afinitate pentru hidroxiapatită.

Calcimimeticele (Cinacalcet, Sensipar) mai recent introduse, acționează asupra receptorilor de calciu (CaR) din celulele paratiroidiene și împiedică secreția de PTH, fără însă să inducă creșterea serică a calciului și fosfaților.

In sfârșit, pruritul poate fi ameliorat prin perfuzii cu cărbune vegetal sterilizat.

Experimental s-a realizat scăderea masei celulelor paratiroidiene ca și a sintezei și secreției de PTH prin administrarea unui agonist al receptorilor de calciu NPS R-568.

Toate aceste măsuri pot conduce în numeroase cazuri la coborârea nivelului PTH, calcemiei și fosfaților, remineralizare osoasă și retrocedarea fenomenelor clinice - în special a efectelor osteomalaciei - iar la copil la ameliorarea creșterii staturale.

Conform ghidurilor de practică în SUA (KDIGO) eficacitatea tratamentului medical în HPS este apreciată prin menținerea unui nivel al calcemiei între 8,4-9,5 mg/dl și al fosforului seric între 3,5-5,5 mg/dl

Scanned with OKEN Scanner

respectiv un raport calciu/fosfor sub 55 în timp ce valorile PTH trebuie situate între 150-300 pg/ml. Totuşi în absenţa adevăratului tratament al IRC - transplantul renal - evoluţia prelungită a HPS poate conduce la dezvoltarea autonomiei paratiroidiene şi instalarea HPT.

În 5-10% din cazurile de HPS tratamentul medical complet şi bine condus nu dă rezultate fiind astfel necesară adoptarea unei soluţii chirurgicale. Este vorba de regulă de observaţii aşa zis refractare la diversele preparate - în special calcitriol - datorită progresiei hiperplaziei paratiroidiene de la forma difuză la cea nodulară.

Indicaţiile paratiroidectomiei în diversele ei variante sunt furnizate de:

- evoluţia severă, invalidantă a simptomatologiei osteoarticulare: dureri progresive, demineralizare difuză, fracturi patologice şi avulsii tendinoase, deformări ale scheletului;
- prezenţa calcificărilor ectopice, vasculare şi valvulare dar şi la nivelul plămânilor sau tubului digestiv ca şi a calcifilaxiei;
- intensificarea pruritului, anemiei şi malnutriţiei;
- accentuarea fenomenelor musculare împiedicând o activitate normală şi chiar deplasarea ca şi a celor neuropsihice;
- instalarea cardiomiopatiei dilatative;
- apariţia unui episod de hiperparatiroidism acut;
- creşterea iPTH peste 500 pg/ml, calcemia atinge şi depăşeşte 10,2 mg/dl (2,6 mmol/l) iar fosfatemia 6,0 mg/dl (1,5 mmol/L);
- detectarea ultrasonografică a unui volum depăşind 1 cm diametru sau 500 mm^3 pentru cea mai voluminoasă glandă - dimensiuni la care hiperplazia nu mai răspunde la medicaţia obişnuit eficace.[11,14,15,19]

În sfârşit paratiroidectomia poate fi luată în consideraţie înainte sau după efectuarea unui transplant renal ("cel mai bun" tratament al HPS la bolnavii uremici) ca şi în persistenţa sau recurenţa după o exereză glandulară anterioară insuficientă. Se adaugă respingerea din diferite cauze - formarea de calculi sau chiar nefrocalcinoză - la nivelul rinichiului grefat.

Indicaţia operatorie devine relativă în situaţiile când în pofida prezenţei incomode a mai multor manifestări clinice, calcemia se menţine la valori obişnuite sau când biopsia osoasă - mai rar practicată - indică evoluţia osteopatiei renale catre fibroosteoclazie.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă în prezența încadrării clinice și indicațiilor tratamentului chirurgical există un consens aproape unanim, opțiunea pentru o anumită tehnică variază între diverși specialiști și școlile de care aparțin. De asemenea variabilitatea lezională caracteristică acestor suferințe a impus o strategie chirurgicală adaptată în care au fost propuse – uneori abandonate și apoi reluate – o gamă variată de proceduri.

Astfel numeroși chirurgi recomandă și practică paratiroidectomia subtotală îndepărtând trei glande și jumătate (și chiar trei sferturi) din cea de a patra conservând circa 40-60 mg țesut glandular. Operația are astfel un caracter reducțional fiind relativ simplă în condițiile unor glande eutopice de volum inegal uneori impresionant.[20,21]

Tehnica este similară celei folosite în HPP determinat de hiperplazia glandulară în care însă leziunile sunt omogene, uniform dispuse între cele patru paratiroide astfel că glanda din care se extirpă doar "jumătate" poate fi aleasă cu ușurință. În cazul HPR hiperplazia adenomatoasă capricioasă și asimetrică orientează exereza către glandele cele mai modificate - unele adevărați noduli. Dificilă este însă problema selectării „celei mai normale" glande care va fi doar parțial rezecată (sau păstrată). Deși s-a încercat diferențierea hiperplaziei difuze de cea nodulară prin biopsie extemporanee, aprecierea se face doar pe criterii macroscopice comparative: aspect, formă și dimensiuni conform cu experiența fiecărui operator. Dezavantajul major al metodei constă în posibilitatea apariției recidivelor menționate cu o frecvență de 7,7 - 25,9%, care poate crește în timp, determinată atât de persistența factorilor stimulatori cât și a țesutului țintă impunând practicarea și riscurile unor reintervenții.[21]

Paratiroidectomia totală cu autotransplant glandular la antebraț este preferată în special de școala japoneză care o practică aproape sistematic insistând asupra obligativității identificării și exerezei întregului aparat paratiroidian la prima intervenție completată eventual de o timectomie transcervicală și de explorarea posibilelor sedii ectopice pentru a evita producerea unei recidive în loja gâtului. Procedeul nu este totdeauna facil datorită dimensiunilor inegale, topografiei aberante sau prezenței unor paratiroide supranumerare. În acest scop specialiștii niponi epuizează explorările imagistice preoperatorii: US, scintigrafia cu Tc99m sestamibi și CT pentru depistarea localizărilor anormale. Și în această tehnică alegerea glandelor din care vor fi preparate fragmentele pentru

Scanned with OKEN Scanner

autotransplant întâmpină aceleaşi dificultăţi fiind totodată descrise recidive antebrahiale hiperfuncţionale care impun excizii uneori repetate. În plus metodei i se impută efectele negative asupra TR. Folosirea precumpănitoare a acestei tehnici are însă o dublă justificare: prima de ordin social prin raportul mare dintre bolnavii hemodializaţi şi cei care pot beneficia de un transplant renal şi cea de a doua de ordin medical, procedura evitând apariţia fenomenelor de adinamie osoasă la pacienţii obligaţi să continue hemodializa perioade îndelungate.[12,23,24]

În sfârşit în ultima perioadă pentru unele serii de HP renal „refractar" a fost reactualizată paratiroidectomia totală fară autotransplant metodă în care riscul de recidivă este anulat şi cu rezultate bune pe termen mediu. Deşi în perspectivă există posibilitatea osteopatiei adinamice (contracarată de evitarea aluminiului în soluţiile de dializă) şi mai ales a hipoparatiroidismului postoperator, acesta din urmă consemnat în mod surprinzător doar într-un număr redus de observaţii. Dozările hormonale după exereza glandulară relevă existenţa unei secreţii reziduale de PTH explicată prin „persistenţa" unor „cuiburi" de celule paratiroidiene plasate pe traseul dezvoltării embrionare a acestor glande, a căror activitate funcţională este stimulată în timp.[25-27]

La polul opus în aceleaşi varietăţi se situează rezecţia limitată sau excizia focusată doar a glandei(lor) evident modificată(e) macroscopic (< 1 cm la examenul US) sau necrozarea acestora prin puncţie percutană ecoghidată cu alcool sau calcitriol, procedee recomandate la bolnavi cu stare generală alterată sau cu recidive. Eficacitatea acestor procedee în timp este inferioară tehnicilor anterioare iar eşecurile pot fi greu de corectat prin chirurgia standardizată.

În concluzie superioritatea uneia sau alteia dintre cele trei tehnici chirurgicale ca şi a metodelor alternative de tratament ale hiperfuncţiei paratiroidiene din boala cronică de rinichi nu poate fi susţinută definitiv, fiecare având o rată importantă de succese dar şi eşecuri sau complicaţii care trebuie luate în consideraţie pentru fiecare caz în parte. De asemenea între a consacra paratiroidectomia ca metodă terapeutică de preferat şi a o accepta ca o procedură suboptimală aplicabilă diferenţiat în cazuri bine selectate, ultima atitudine apare ca o paradigmă terapeutică justificată pentru actualul stadiu al cunoştinţelor şi în aşteptarea unor noi metode

Scanned with OKEN Scanner

fizice sau farmacologice care vor perfecționa managementul acestor condiții și al complicațiilor lor.

***Experiența personală**: Între 9 noiembrie 1994 și 8 iulie 2009 au fost operate în clinica noastră 42 observații de hiperparatiroidism „renal" înglobând 23 cazuri de HPS respectiv 19 cazuri de HPT „refractar" la tratamentul medical. Repartiția pe sexe a fost apropiată: 22 bărbați și 20 femei cu o vârstă medie de 47 ani (limite 15-67 ani). Marea majoritate a acestora (40 cazuri) au fost supuse hemodializei pe o perioadă medie de 7,7 ani (limite 3-13 ani), două paciente fiind tratate prin dializă peritoneală de doi respectiv trei ani.*

Insuficiența renală cronică a fost determinată de glomerulo(pielo) nefrită cronică în 28 cazuri, urolitiază în 5, rinichi polichistic în 4, nefro-angioscleroză în 2 cazuri, respectiv câte un caz de nefropatie diabetică și uropatie de reflux. Trei pacienți au fost supuși unui transplant renal eșuat.

Încadrarea candidaților la tratament chirurgical sub denumirea unificatoare de HPR a fost determinată de absența unei limite nete a elementelor de diferențiere între HPS respectiv HPT între care am reținut totuși.

Pentru HPS (23 cazuri):

- *hipo sau normocalcemie, hiperfosfaturie, iPTH (lent) crescut (controlat încă prin creșterea calcemiei);*
- *sindrom clinic de intensitate redusă, nespecific, monosimptomatic;*
- *morfologic: hiperplazie paratiroidiană difuză;*

Pentru HPT - varietate normo sau hipercalcemică (19 cazuri):

- *anamnestic – durată prelungită a afecțiunii, regimului de dializă și un eventual transplant renal;*
- *hipercalcemie, valori ridicate ale IPTH;*
- *funcțional: autonomizare a funcției glandulare;*
- *morfologic: hiperplazie nodulară, pseudoadenoame de diametru crescut.*

În seria noastră clinica HPR a fost proteiformă incluzând manifestări variate în proporții diverse, ansamblul semnelor și simptomelor fiind mai important decât intensitatea fiecăruia dintre acestea. Oricum efectele clinice ale hiperfuncției paratiroidiene, calitatea vieții și chiar prognosticul în cazurile proprii au fost mai severe decât cele proprii uremiei (tabel 3).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel III: Manifestări clinice in hiperparatiroidismul renal

	n.cazuri	%
Osteoartralgii, osteoporoză, calcifieri ectopice	42	100
Prurit rebel, leziuni de grataj	31	73,8
Insomnie, sindrom astenocomportamental	31	73,8
Anemie, malnutriție, hipoproteinemie	29	69,0
Miastenie	27	64,2
Hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică	19	45,2
Manifestări dispeptice	11	26,2
Urolitiază, colici renale	8	19,0
Altele: calciplaxie, pseudogută, modificări vasculare	7	16,6
Necroză cutanată, tulburări de creștere, manifestări orale	10	23,8

Toți bolnavii au prezentat creșteri definitorii pentru diagnostic ale iPTH – valori medii 1450 ± 462 ng/l, fosforului seric – 5,10 ± 0,30 mg dl și FA – 290 ± 40 ui în timp ce nivelul calciului seric a fost în medie sub valorile normale - 8,80 ± 0,6 mg / dl rezultând un produs Ca/P ce depășește 55.

Ultrasonografia practicată de rutină, respectiv scintigrafia accesibilă sporadic, nu au fost relevante pentru observațiile noastre, utilitatea lor rezumându-se la identificarea a 1-3 glande mai mari de 5-10 mm și mai ales a leziunilor tiroidiene concomitente.

Semnele radiologice clasice și biodensitometria osoasă au fost mai rar cercetate.

Toate observațiile au fost supuse explorării chirurgicale, indicațiile conformându-se recomandărilor K/DOQI și EDTA, decizia în fiecare caz fiind însă luată după aprecierea integrală a problemelor clinice și prezenței manifestărilor invalidante, „refractare" la tratamentul medical implicit a prognosticului pe termen lung și a posibilităților de efectuare a unui transplant renal.

Paratiroidectomia a fost practicată în cazuri cu dureri intense osteoarticulare – cel mai important element clinic din punctul de vedere al pacientului - prurit sever, miastenie marcată și calcificări progresive ale țesuturilor moi. Acestora li s-au adăugat valori ale IPTH depășind 600 mg/l,

Scanned with OKEN Scanner

hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie ca și obiectivarea a 1-3 paratiroide depășind 10 mm pe ecografie.

În practica noastră am executat toate tehnicile recomandate în tratamentul HPT renal adaptând procedeul la varietatea clinică și estimările prognostice și mai ales la caracterele morfologice ale leziunilor descoperite intraoperator.

Inițial și în majoritatea observațiilor (23 cazuri) am practicat paratiroidectomie subtotală cu exereza a trei și respectiv jumătate din cea de a patra paratiroidă, dificultățile fiind legate de alegerea celei mai puțin modificate glande, viabilitatea și mai ales volumul țesutului glandular conservat. La unii bolnavi am identificat și extirpat doar trei (două cazuri) respectiv două paratiroide (un caz) în pofida unei explorări obstinate, prelungite în timp și a unor numeroase biopsii extemporanee.

În 6 cazuri am executat paratiroidectomie totală cu autotransplant glandular la antebraț, excizând întreg țesutul glandular (inclusiv țesutul timic accesibil pe cale cervicală) și implantând 15-20 minifragmente în „buzunare" musculare la nivelul lungului supinator.

În ultima perioadă la 13 bolnavi cu evoluție îndelungată și agravantă a sindromului, refractar la orice terapie și fără șanse de a primi un transplant renal am recurs la paratiroidectomie totală. Am reconsiderat această procedură abandonată datorită riscului de hipoparatiroidism definitiv (în realitate mai puțin semnalat) respectiv de boală adinamică a osului „obligați" atât de ireversibilitatea sindromului clinic și valorii „enorme" a iPTH cât și mai ales de aspectul nodular și volumul (diametrul 1-3 cm) celor patru glande, neexistând practic parenchim aparent normal macroscopic pentru a fi conservat sau transplantat.

În aceste ultime observații și în general în toate cazurile de HPT am fost impresionați de caracterul asimetric pseudoadenomatos al glandelor excizate și de volumul important (până la 450 mg) având aspect microscopic de hiperplazie nodulară.

O totalizare a paratiroidectomiei a fost recent efectuată unui pacient tânăr (22 ani) cu HPT căruia în urmă cu un an i s-a practicat extra muros o exereză „țintită" care a extirpat doar două glande superioare (!). Persistența sindromului a impus reintervenția realizată prin abord clasic care ne-a permis identificarea și îndepărtarea celor două paratiroide restante – mărite de volum (circa 1 cm diametru) – precum și a unei glande supranumerare

Scanned with OKEN Scanner

situate în țesutul celulo-grăsos retrosternal (este singurul caz din experiența noastră care prezintă o a cincea paratiroidă). Rezultat clinic și biologic bun la un an după reintervenție.

În seria noastră am practicat între 0 – 10 (medie 5,5) biopsii extemporanee per intervenție pentru confirmarea(sau excluderea) prezenței țesutului paratiroidian. Examenul microscopic la parafină a identificat aspecte distincte, sugestive pentru hiperplazia glandulară difuză respectiv pentru cea nodulară constituind un element important de diferențiere între HPS și HPT și totodată a precizat prezența unor leziuni surpriză:

Astfel la pacientul CV de 48 ani aflat în regim de hemodializă de 13 ani pentru insuficiență renală cronică gr V, prezentând un HPR sever (dureri osteoarticulare și prurit intens, miastenie, calcemie: 2,6 mmol/l și iPTH: 710 ng/l) i s-a evidențiat clinic și ecografic un „nodul banal" tiroidian stâng de 3 cm diametru. Intraoperator trei paratiroide au fost ușor puse în evidență și excizate dar nu și cea de a patra. Deoarece examenul histologic extemporaneu al „nodulului" a fost incert s-a practicat o loboistmectomie stângă, cercetarea la parafină precizând diagnosticul de carcinom paratiroidian. (fig. 35)

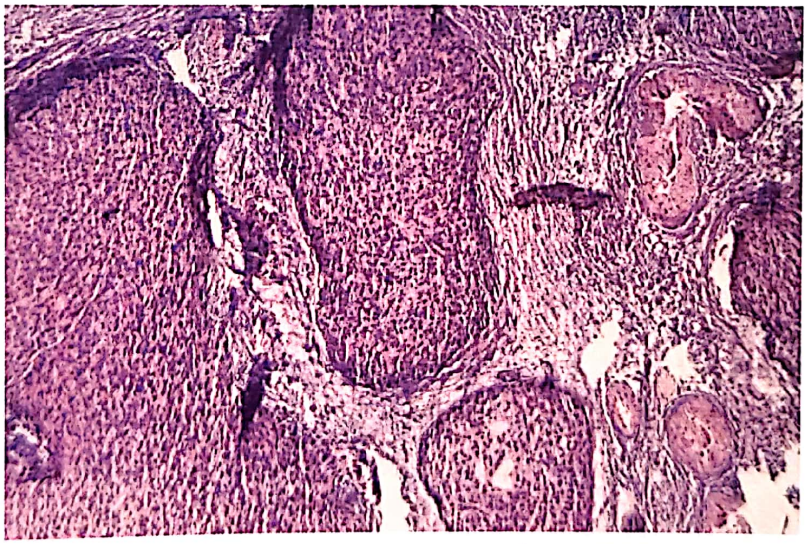


Fig. 35. Carcinom paratiroidian (HE x 40).

Evoluția postoperatorie imediată și la distanță după această „totalizare" a paratiroidectomiei a fost favorabilă, bolnavul continuându-și programul de hemodializă. Cazul nostru reprezintă a 26-a observație de asociere hiperparatiroidism renal cu un carcinom paratiroidian publicată în literatură.

Scanned with OKEN Scanner

Operaţiile au inclus şi exereze extinse la tiroidă, decise în majoritatea cazurilor intraoperator. S-au practicat două tiroidectomii subtotale, 4 loboistimectomii, 4 rezecţii atipice, două nodulectomii şi 10 biopsii in scop diagnostic sau tactice, toate evidenţiind aspecte distrofice, descoperindu-se însă şi un microcarcinom papilar ca şi un cancer foliculo-papilar. De asemenea s-a executat excizia pe cale cervicală a ţesutului retromanubrial constatându-se prezenţa ţesutului adipos la 7 bolnavi dar şi a resturilor timice în 8 cazuri şi a câte unui timom benign (fig. 36) şi respectiv chist al timusului . Glande paratiroide cu această topografie au fost identificate în trei situaţii din care în una era vorba de o a 5-a glandă.

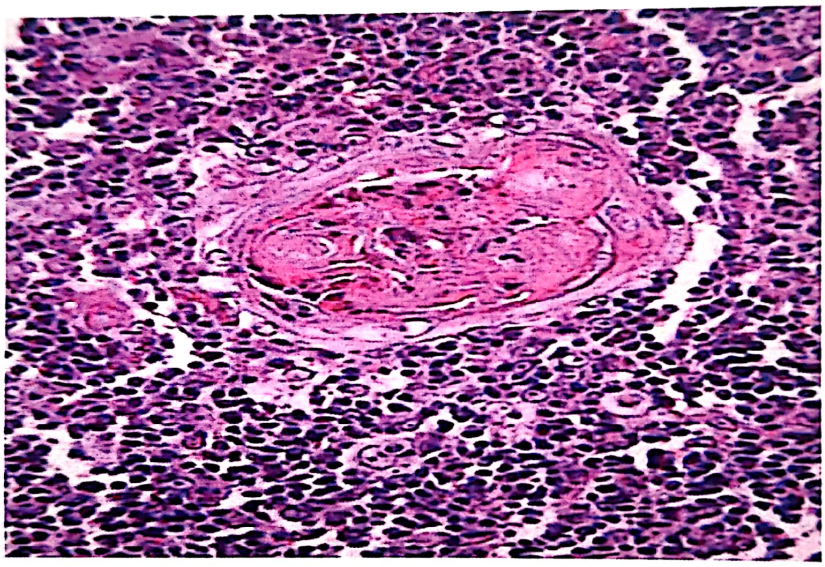


Fig. 36. Timom benign: aspect microscopic (HE x 100).

Radiografiile abdominale sau renovezicale pe gol pot evidenţia în rare situaţii o litiază renală sau chiar pancreatică şi uneori nefrocalcinoză.

Nu am înregistrat mortalitate iar morbiditatea a fost redusă: un hematom al lojei care a trebuit evacuat, o leziune recurenţială şi trei episoade de hipocalcemie tranzitorie (remise spontan sau după administrarea de vitamină D).

Cazurile au fost urmărite prin corespondenţă, controale periodice şi prin intermediul centrelor de dializă care au îndrumat pacienţii.

Deşi monitorizarea la distanţă a fost neomogenă, majoritatea bolnavilor a prezentat o ameliorare atât clinică cât şi biologică spectaculoasă.

Din cei 42 de pacienţi, 34 sunt în viaţă după o dispensarizare de 2-177 (medie 42) luni după paratiroidectomie, doi bărbaţi au decedat prin întreruperea hemodializei iar 6 observaţii au fost pierdute din evidenţă. [36]

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. **MacCallum W:** Tumour of the parathyroid gland. Bull Johns Hopkins Hosp 1905, 16: 87-89.
2. **Albright T, Bloomberg E, Castleman B** et al: Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one. Ann Intern Med 1934, 54: 315-29.
3. **Pappenheimer AM, Wilens SL:** Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. Amer J Pathol 1935, 11: 73-91.
4. **Castleman B, Mallory TB:** Parathyroid hyperplasia in renal disease. Am J Pathol 1937, 13: 553-74.
5. **Liu SH, Chu S:** Studies of calcium and phosphorus metabolism with special references to pathogeny and effect of dihydrotachysterol (AT 10) and iron. Medicine 1943, 22: 103-61.
6. **Albright F, Reifeństein EC:** The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Baltimore, Williams and Wilkins, 1948:148-204.
7. **McPhaul JJ, McIntosh DA, Hammond WS** et al: Autonomous (secondary) renal hyperparathyroidism. New Engl J Med 1964, 271: 1342-1345.
8. **Davies DR, Dent CE, Watson L:** Tertiary hyperparathyroidism. Br Med J 1968, 3 (5615):395-99.
9. **Triponez F, Clark O, Vanrenthergem Y** et al: Surgical Treatment of Persistent Hyperparathyroidism after Renal Transplantation. Ann Surg 2008, 248: 18-28.
10. **Moe S, Drueke T, Cunningham J** et al: Definition, evaluation and classification of renal osteodistrophy: a position statement for Kidney Disease: Improved Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006, 69: 1945-1953.
11. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder. Am J Kidney Dis 2003, Aug(113): S1-S130.
12. **Tominaga Y:** Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. Upsala J Med Sc 2006, 111: 277-292.
13. **Bricker NS:** On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the „trade off hypothesis". N Engl J Med 1972, 286: 1093-9.
14. **Slatopolsky E, Gonzales E, Martin K:** Pathogenesis and treatment of renal osteodistrophy. Blood Purif 2003, 21: 318-326.
15. **Goto S, Komaba H, Fukagawa M:** Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. NDT Plas 2008 (Suppl 3): 1112-8.
16. **Shimada T, Mizutani S, Muto T** et al : Cloning and characterization of FGF 23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Asoc Nath Acad Sci USA 2001, 98: 6500-5.
17. **Drucke TB:** Primary and secondary uraemic hyperparathyroidism: from initial clinical observation to recent finding. Nephrol Dial Transplant 1998, 13: 1384-7.
18. **Llach F, Forero FV:** Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Pathogenic and clinical aspects. Am J Kidney Dis 2001, 38 (Suppl 5): 51-63.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

SUMMARY

The parathyroid glands disorders – especially the hyperparathyroid syndromes – are more and more frequently encountered in clinical practice, focusing the interest of several speciali- ties, first of all the endocrinology, surgery, urology and internal medicine but also of imagistic and even psychiatry.

The challenge of surgery, actually the therapeutic procedure of choice in primary or secondary hyperparathyroism is to remove the pathologic glandular tissue by different operative techniques or eventually by another ablative methods both curative in the great majority of cases.

More than eight decades after the first exeresis of a parathyroid adenoma performed in 1925 by F Mandl in Vienna, together with the increasing prevalence of the different hyperpa- rathyroid conditions, the clinical and pathogenical knowledges and also the refinements of the diagnosis and treatment methods of these entities have considerably progresed until the beginning of this millenium.

Our monograph begin with a historical presentation of the evolution of the clinical and therapeutical awareness about the parathyroid glands from the antiquity until the modern times mentioning also the contribution of romanian authors.

The following chapter is about the embryological, anatomical and histological data consi- dered essentially for the surgical practice because of the frequent anomalies in locations and number of these glands, most of them causing the operations' failures and/or reinterventions.

The data about parathyroid physiology connected with those about calcium and phospho-rus metabolism ruled by action of the parathyroid hormone, calcitonine and vitamine D, faci-litate the understanding of the causes, mechanisms, clinical aspects and natural history of the parathyroid disorders.

Hyperparathyroidism (HP), the main and most common clinical and biochemical trouble of these endocrine glands is now classified in two distinct entities:

- primary hyperparathyroidism (PHP) develops as a consequence of autonomous hyper-secretion of parathyroid hormone usually produced by a solitary parathyroid adenoma, some- times by a glandular hyperplasia and extremely rare by a carcinoma of these glands, all of them yielding the suppresion of the feedback phenomenon between the PTH concentration and serum calcium level;

- secondary and tertiary hyperparathyroidism considered as a compensatory successive reactions of the "same" renal osteodistrophy consecutive to the end stage kidney diseases, the later one especially in cases of renal transplant)were recently reunified in a entity named CKD - MBD (Chronic Renal Disease – Metabolic Bone Disorder), acronym proposed to describe the broader clinical syndrome which develops as a systemic disturbance of mineral and osseous metabolism as a result of uremia.

The PHP became one of the most common endocrine diseases in the world, its estimated prevalence being about 0,5 per 1000 persons since the introduction of routine serum calcium measurements. Its prevalence in developing countries seems to be lower, especially in these where this cation is not routinely determined with some differences in the pattern of clinical presentation.

Therefore if the classical picture of PHP is a clinically overt pattern of multiple, recurrent urolithiasis , invalidating bone disease associated with cardiovascular (HTA), digestive and mental disturbances together with frank hypercalcemia and elevation of levels of PTH, in the modern paradigm of the syndrome the clinicians discover more and more patients with subtle, atypical or even absent symptoms and mild hypercalcemia, all of them delaying the diagnosis in the majority of these cases

This one is supported both by elevated serum calcium level with high circulating iPTH concentration (eventually with low serum phosphate levels) and localisation studies, which ones however are not sistematically recommended by all practitioners before a first surgical procedure.

When performed by experienced surgeons, the classic surgical therapy with bilateral four-gland exploration is successful in more than 95% of cases without compulsory imaging exploration. The introduction and development of unilateral and focused surgical approaches in the last years, made imperative to have an accurate localization of the abnormal

Scanned with OKEN Scanner

glands before operation with parathyroid imaging methods. Also localising studies are mandatory in the cases of persistent or recurrent hyperparathyroidism which need reoperation.

The most commonly used imaging techniques are sonography, 99m Tc-sestamibi scinti-graphy, computer tomography and magnetic resonance imaging. The first two are the most important, and potentially complementary, CT and MRI being reserved for initial surgery failure or recurrent disease.Other more sophisticated techniques are needed when results of the above methods are inconclusive or negative including fluorodeoxiglucose or methionine positron emission tomography scanning, selective angiography and parathyroid venous sam-pling with PTH quantification. Also intraoperative localisation procedures as the quickly PTH assay, the ultrasound and nuclear mapping can help to localise a parathyroid unique or multi-glandular lesion.

Whenever PHP has been diagnosed early surgery is firmly indicated since this is the uni-que method of treatment known to be effective. However several general recommendations are suggested about the indications of surgical therapy in cases of asymptomatic disease.

The classical or minimally invasive radio-guided, endoscopic or video-assisted removal of a parathyroid adenoma produces a successful remission of hypercalcemia and of most of the associated signs and symptoms for over 95% of the patients. In the parathyroid hyperplasia a

subtotal parathyroidectomy or a total parathyroidectomy with autotransplantation are the surgical alternatives with a 65-90% success rate.

Less successful postoperative outcomes can be found in familial cases or in those associa-ted with multiple endocrine neoplasia.

The MEN type I – Wermer's syndrome - consists of tumors of the anterior pituitary, pan- creatic islets (secreting different amines and peptides) and hyperplasia of the parathyroid glands. Hyperparathyroidism is a quasi-constant feature of this association, first-appearing and dominating the clinical scene.

The MEN type II A – Sipple syndrome – includes a medullary thyroid carcinoma and a pheocromocitoma, the parathyroid hyperplasia being present in only 25-50% of cases.

Scanned with OKEN Scanner

In the rares observations of parathyroid carcinoma the clinical and biochemical manifesta- tions are more intense – a firm palpable tumor in the neck being occasionally noted, and the clinical course can be rapidly worsened by invasion or metastasis. The appropriate treatment in these cases impose an en block removal of the tumor together with the ipsilateral thyroid lobe and all the surrounding fat and areolar tissue. The survival rate in these cases is reduced.

The persistent PHP is defined by postoperative lasting hypercalcemia together with the main clinical manifestations. This complication developed when the diagnosis was wrong or especially when the hyperfunctioning glands have not been correctly identified and remo- ved (ectopic or supernumerary glands).

The recurrent disease is ascertained as a redevelopment of PHP after at least 6 months of normocalcemia. This condition is more often seen after an incomplete resection in cases of primary chief cell hyperplasia and also in familial HP, MEN I syndrome, parathyromatosis or in recurrence of a parathyroid carcinoma.

The indications of secondary parathyroidectomy should be carefully pondered after a meticulous evaluation of the patient and of the lesion using extensively the localisation studies in a well established algorithm. The prior transverse or a a new lateral neck incision or - in some cases – a mediastinal approach can be used.

Rarely indicated - in 1 - 2 % of cases with previous unsuccessful cervical searching - the mediastinal exploration is authorised only after the diagnosis was assured by precise locali- sing studies showing the existence of hyperfunctioning lesions with this topography.

Renal hyperparathyroidism - including both the secondary and tertiary HP - is a frequent complication appearing in uremic patients on hemodialysis or after kidney transplantation, now redefined as mineral and bone disorders appearing in chronic renal failure. Despite the progresses in medical therapy of these conditions parathyroidectomy is necessary in a semni-ficative number of cases.

The clinical state is dominated by the bone and joint pains, demineralisation,muscle weakness, persistent itching and ectopic calcifications appearing in patients with uremia on hemo- dialysis from many years. In the early stages, the seric level of calcium can be decreased

Scanned with OKEN Scanner

or normal but hypercalcemia is described in the evolution of the autonomous overfunctioning hyperplastic nodular lesions. The enhanced level of iPTH is conclusive for the diagnosis.

Medical treatment is initially recomended in all the cases trying to reduce the hyperphos- phatemia and decreased renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D, both causing the hypocalcemia (calcium salts, vitamin D or analogue and phosphate binders). When the alternative described above become inefficacious the surgical therapy must be considered.

Surgery is indicated in the templates of clinical practice guidelines periodically emited by K/DOKI and EDTA, but the decision in an individual case must be taken only after a full con-sideration of the extent of the patient's clinical problems together with disabling complaints unresponsive to the medical treatment, long-term prognosis and also the possibility of a kidney transplant.

The optimal surgical procedure for severe refractory renal hyperparathyroidism is still a point of controversy. Subtotal parathyroidectomy, total parathyroidectomy with autotrans-plant and even reconsideration of total parathyroidectomy alone are sustained by different teams trying to adapt the approach at the patient's above characteristics but the most appropriate operation for these conditions is still unresolved despite attempts to compare the effectiveness of the proposed procedures.

In conclusion between allowing parathyroidectomy as the gold standard therapy in selec- ted cases of renal HP and a more "skeptical" opinion about this procedure we think that in the actual stage of knowledge, the surgery yet remains a pragmatic method of treatment of this condition depending substantially on the surgeon preference and expertise.

Finally we reviewed our experience (first in Romania) regarding a series of 42 patients with CKD-BMD operated on in our clinic between 1994 – 2009, presenting the demographic elements and the diagnostic methods, surgical indications, procedures and results, together with the evolution of our own therapeutical concept.

Scanned with OKEN Scanner

În epoca medicinii bazate pe dovezi și în așteptarea descoperirii unor preparate sau metode miraculoase dar fără îndoială posibile care să realizeze o paratiroidectomie "chimică" sau chiar la nivel molecular, chirurgia rămâne "standardul de aur" pentru tratamentul majorității observațiilor de hiperparatiroidism. Actul operator presupune însă o abordare holistică și tot odată – credem noi – de pe pozițiile medicinii bazate pe conștiință și cunoaștere.

Practicarea diverselor tehnici de paradiroidectomie impune o experiență și expertiză corespunzătoare în chirurgia glandei tiroide.

Scanned with OKEN Scanner